

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**O USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS – AS
FRONTEIRAS ENTRE EVIDÊNCIA, INOVAÇÃO E
REGULAÇÃO**

Pedro André de Castro Fins Pereira

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e
Produtos de Saúde

2014

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**O USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS – AS
FRONTEIRAS ENTRE EVIDÊNCIA, INOVAÇÃO E
REGULAÇÃO**

Pedro André de Castro Fins Pereira

Dissertação de Mestrado orientada pela Professora Doutora
Mafalda Ascensão Marques Videira

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e
Produtos de Saúde

2014

À Adelaide

Aos meus pais

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Mafalda Videira expresso o meu sincero agradecimento e admiração pela sua estoica disponibilidade que me motivou desde o primeiro momento e inspirou ao longo desta jornada. Relevo também a sua atitude crítica e desafiante que se tornou determinante na execução desta dissertação.

Aos meus colegas do Grupo Azevedos e do INFARMED, I.P. agradeço a motivação e apoio demonstrados.

Aos meus colegas de faculdade e do RAMPS que me impedem de esquecer os melhores momentos da vida de estudante.

Aos meus amigos, vítimas das minhas inúmeras ausências, mas conscienciosos da importância deste projeto.

À minha família, em particular aos meus pais, irmã e avó, pelo carinho com que partilhamos adversidades e o sentido de união indelevelmente marcado nos momentos felizes das nossas vidas.

À Adelaide testemunha de que o amor é o princípio da realização pessoal.

RESUMO

Ao longo do século passado, o sistema de regulação e avaliação do medicamento procurou acompanhar o progresso técnico e científico que resultou na descoberta de inúmeros novos fármacos, na redução da morbidade e mortalidade de doenças anteriormente fatais e na melhoria do bem-estar geral das populações. O caminho da evolução do sistema regulamentar foi sendo construído de forma a responder às necessidades decorrentes deste progresso científico, sem, no entanto, poder evitar inúmeras tragédias relacionadas com medicamentos. Tornou-se indispensável demonstrar a evidência de eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos, previamente à sua comercialização, avaliando os potenciais riscos e benefícios. A autorização de introdução no mercado (AIM) de um medicamento traduz uma razão benefício-risco positiva com base na evidência demonstrada, pelo que, quando este é utilizado nas circunstâncias aprovadas e de acordo com o disposto na AIM, os benefícios da sua utilização superam os riscos associados. Como resultado da avaliação regulamentar a informação do medicamento, ou seja, o seu *label*, reflete as condições da sua aprovação. No entanto, os medicamentos são também utilizados fora do âmbito de aprovação e, por isso, esta prática designa-se como uso *off-label*. Assim, esta dissertação pretende descrever e caracterizar a utilização *off-label* de medicamentos, apresentando também uma discussão sobre as causas da sua utilização. A atualidade e pertinência do tema resulta em parte da polémica em torno da utilização *off-label*, mas também da dificuldade em discutir e relacionar o impacto em áreas tão distintas como a segurança e farmacovigilância, evidência científica, inovação farmacêutica, propriedade intelectual, ética e conflito de interesses. De facto, os diferentes agentes do setor do medicamento são constantemente desafiados perante problemas que resultam da utilização *off-label* e, neste sentido, são também apresentadas algumas propostas com o objetivo de regular esta prática e gerar consensos.

Palavras-chave: Uso *off-label*, Medicamento, Autorização de Introdução no Mercado, Regulação do medicamento.

ABSTRACT

Over the past century, the regulatory and evaluation system of medicines sought to follow the technical and scientific progress that resulted in the discovery of numerous new medicinal products, in reducing morbidity and mortality of previously fatal diseases and improving the general welfare of population. The evolution path of the regulatory system started by built to meet the requirements that arised from this scientific progress without, however, being able to avoid many drug-related tragedies. It became indispensable to demonstrate evidence of efficacy, safety and quality of drugs, prior to marketing, assessing the potential risks and benefits. The marketing authorization (MA) of a medicinal product reflects a positive benefit-risk ratio based on the evidence demonstrated, so when it is used in approved circumstances and in accordance with the provisions of MA, the benefits of use outweigh the associated risks. As a result of regulatory assessment, the product information, ie its label, reflects the conditions established upon approval. However, medicines are also used beyond the scope of its approval, and therefore, this practice is known as off-label use. Thus, this thesis aims to describe and characterize the off-label use of medicines, also presenting a discussion about the causes of its use. The current state of the art and relevance of the topic stems in part from the controversy surrounding the off-label use, but also from the difficulty to discuss and relate the impact in distinct areas such as as safety and pharmacovigilance, scientific evidence, pharmaceutical innovation, intellectual property, ethics and conflict of interest. In fact, the different agents of the drug sector are constantly challenged to manage problems that result from off-label use and, then, some proposals are hereby presented aiming at the regulation of this practice and the generation of consensus.

Keywords: Off-label use, medicines, Marketing Authorisation, Medicines Regulation

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	15
2. EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO	19
2.1 Os conceitos de regulação.....	19
2.2 A especificidade dos cuidados de saúde	21
2.3 Teorias da regulação em saúde.....	24
2.4 Os efeitos da regulação em saúde	27
2.5 O início da regulação do medicamento.....	28
2.6 A tragédia da talidomida como ponto de viragem na regulação do medicamento	35
2.7 A construção do sistema regulamentar europeu do medicamento .	37
2.8 A implementação regulamentar em Portugal e o seu desenvolvimento na Europa	40
2.9 Ciclo de vida do medicamento	44
3. USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS	53
3.1 Definições e conceitos	53
3.2 Dados gerais de utilização	57
3.3 Âmbito da utilização <i>off-label</i>	58
3.4 Prescrição mais corrente	60
3.5 Pediatria.....	65
3.6 Oncologia.....	67
4. ATUALIDADE E CONTROVÉRSIA DA UTILIZAÇÃO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS.....	69
4.1 A visão dos doentes.....	70
4.2 As preocupações dos reguladores.....	71
4.3 Promoção do uso <i>off-label</i> pelas agências reguladoras.....	72
4.4 Promoção do uso <i>off-label</i> pela indústria farmacêutica.....	74
4.5 Iniciativas regulamentares	78

5. O IMPACTO DA UTILIZAÇÃO OFF-LABEL	81
5.1 A evidência científica.....	81
5.2 Os riscos de segurança.....	87
5.3 Direitos de propriedade intelectual	90
5.4 A inovação farmacêutica	93
5.5 Fronteiras éticas e responsabilidades	95
 6. CONCLUSÕES	 103
 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Processo de minimização da incerteza na procura de cuidados de saúde	23
Figura 2 - Interação entre regulador e stakeholders	26
Figura 3 - Medicamento Banbar®	30
Figura 4 - Homenagem às vítimas da talidomida	36
Figura 5 - Ciclo de vida do medicamento	45
Figura 6 - Cronologia da investigação e desenvolvimento de um novo medicamento.....	46
Figura 7 – Perceção do perfil de segurança do medicamento	49
Figura 8 - Uso <i>off-label</i> em populações e doenças especiais	55

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Conceitos de regulação.....	21
Tabela 2 – Cronologia de importantes acontecimentos regulamentares até à tragédia da talidomida (1962).....	34
Tabela 3 - Cronologia da tragédia da talidomida.....	37
Tabela 4 - Situações fora do âmbito de aprovação AIM.....	54
Tabela 5 – Fatores que motivam a utilização <i>off-label</i> de medicamentos	59
Tabela 6 - Exemplos de utilizações <i>off-label</i>	63
Tabela 7 - Exemplos de situações <i>off-label</i> em pediatria	66
Tabela 8 - Exemplos de situações <i>off-label</i> em oncologia	68
Tabela 9 - Fraudes relacionadas com a promoção do uso <i>off-label</i>	77
Tabela 10 - Resumo do parecer clínico da AHFS sobre a utilização <i>off-label</i> do bevacizumab com quimioterapia no tratamento do cancro da mama metastizado previamente tratado com quimioterapia	84
Tabela 11 - Níveis de evidência da AHFS.....	86
Tabela 12 - Graus de recomendação de utilização da AHFS.....	87
Tabela 13 – Justificação para a utilização <i>off-label</i> de acordo com o atual sistema de proteção da inovação farmacêutica	93

LISTA DE ABREVIATURAS

- AHFS (*American Hospital Formulary Service*)
- AIM/MA (Autorização de Introdução no Mercado/ *Marketing Authorisation*)
- AINE (Anti-inflamatório não-esteróide)
- ASCO (*American Society for Clinical Oncology*)
- BPC (Boas Práticas Clínicas)
- BPD (Boas Práticas de Distribuição)
- BPF (Boas Práticas de Fabrico)
- BPL (Boas Práticas de Laboratório)
- CCP (Certificado Complementar de Proteção)
- CEE (Comunidade Económica Europeia)
- CEIC (Comissão de Ética para a investigação Clínica)
- CFT (Comissão de Farmácia e Terapêutica)
- CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)
- CI (Consentimento Informado)
- COMP (Comité de Avaliação de Medicamentos Órfãos)
- CPMP (Comité de Especialidades Farmacêuticas)
- CRPQF (Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos)
- CTNM (Comissão Técnica dos Novos Medicamentos)
- DCA (Dicloroacetato)
- DES (*Drug-Eluting Stents*)
- DGAF (Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos)

- DGS (Direção-Geral de Saúde)
- DMRI (Degenerescência Macular Relacionada com a Idade)
- EC (Ensaio Clínico)
- EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare*)
- EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*)
- EMA (Agência Europeia de Medicamentos) / EMEA (Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos)
- EUA (Estados Unidos da América)
- EP (*European Pharmacopeia* / Farmacopeia Europeia)
- FDA (*Food and Drug Administration*)
- FI (Folheto Informativo)
- GMC (*General Medical Council*)
- GVP (*Good Pharmacovigilance Practices*)
- HMA (*Heads of Medicines Agencies*)
- ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*)
- IGZ (*Dutch Healthcare Inspectorate*)
- IF (Indústria Farmacêutica)
- INFARMED, I.P. / Infarmed (Autoridade Nacional para os Medicamentos e Produtos de Saúde)
- INSA (Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge)
- IPA (*Irish Patients' Association*)
- I&D (Investigação e Desenvolvimento)
- MEB (*Medicines Evaluation Board*)

- MNSRM (Medicamento Não Sujeito a Receita Médica)
- MSRM (Medicamento Sujeito a Receita Médica)
- NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)
- NF (*National Formulary*)
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)
- OMS/WHO (Organização Mundial de Saúde)
- PASS (*post-authorisation safety studies*)
- PAES (*post-authorisation efficacy studies*)
- PHDA (Perturbação de Hiperatividade com Déficit de Atenção)
- PI (Propriedade Intelectual)
- RCM (Resumo das Características do Medicamento)
- RFA (República Federal Alemã)
- UE/EU (União Europeia)
- USP (*United States Pharmacopeia*)
- VIH (Vírus Imunodeficiência Humana)

1. INTRODUÇÃO

A Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de um medicamento traduz o resultado da avaliação técnico-científica realizada por uma autoridade regulamentar. Desta forma, pretende-se assegurar a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado, com base na aplicação de rigorosos critérios legais e científicos, harmonizados ao nível europeu. Tendo em consideração que não há medicamentos isentos de risco, a autorização de medicamentos pressupõe que a relação benefício/risco seja favorável para o fim a que o medicamento se destina e nas condições de utilização aprovadas. Deste modo, a utilização *off-label* distingue-se da proteção dada pelos instrumentos legais ao medicamento. Esta corresponde a uma utilização que não se enquadra no âmbito das indicações terapêuticas aprovadas, do grupo etário abrangido, da dose recomendada, da forma farmacêutica ou da via de administração aprovada. Desta forma, a utilização *off-label* de medicamentos, desde que apoiada em dados científicos robustos e não havendo alternativas terapêuticas, é considerada legítima e, muitas vezes, apropriada do ponto de vista clínico. A sua vantagem reside no facto de os doentes usufruírem do acesso precoce a medicamentos com potencial valor terapêutico, oferecendo aos profissionais de saúde novas práticas clínicas com base em evidência recente e contribuindo potencialmente para o progresso científico.

No entanto, o uso *off-label* de medicamentos não deixa de apresentar algumas limitações, levantando muitas questões atuais. Em muitos casos poderá envolver riscos significativos, considerando que o perfil de eficácia e segurança poderão não estar adequadamente estudados. Assim, está descrita, por exemplo, uma maior incidência de reações adversas neste regime de prescrição. Por outro lado, muitas das prescrições *off-label* carecem de evidência científica adensando os problemas resultantes desta prática. Também a falta de regulação contribui diretamente para a geração de conflitos de interesses e atribuição de responsabilidades, de entre os vários agentes

deste processo: reguladores, indústria farmacêutica (IF), profissionais de saúde e doentes.

Apenas a IF poderá requerer a aprovação de novas indicações terapêuticas enquanto titular de AIM, sendo que muitas vezes não existem perspectivas de potencial retorno económico para tal, sobretudo se a utilização *off-label* for de alguma forma generalizada e bem aceite na comunidade médica. Efetivamente o interesse na realização de novos estudos será nulo com a banalização do uso *off-label*. Assim, este facto poderá afetar de alguma forma o requisito fundamental da demonstração prévia de eficácia, segurança e qualidade, em sede de pedido de AIM. Apesar da utilização *off-label* poder ser bastante bem aceite clínica e socialmente, designadamente no caso de doenças raras ou muito graves, a sua generalização poderá ter repercussões diferentes se baseada em questões económicas.

Ainda que o uso *off-label* possa ser comum e adequado, especialmente em algumas áreas terapêuticas, esta prática levanta uma série de questões polémicas. Poderá esta prática consubstanciar um ensaio clínico (EC) de fase IV? Em que circunstâncias é considerada adequada? De que forma as agências do medicamento podem intervir? A evidência considera-se suficiente para a regular? Quais os conflitos de interesses que se colocam aos profissionais de saúde? Pode a IF promover este tipo de utilização? Tem o médico o dever de informar o doente quando o medicamento prescrito se enquadra no uso *off-label*? Deve esta ferramenta terapêutica figurar nas normas de orientação clínica?

Este trabalho pretende discutir e evidenciar as fronteiras do uso *off-label* de medicamentos, nomeadamente nas áreas da regulação do medicamento, propriedade intelectual (PI), ética, inovação e evidência científica. Desta forma, pretende-se contribuir para a clarificação das ténues fronteiras que definem o benefício e o risco desta prática clínica. Através de uma revisão crítica retrospectiva pretende-se também apresentar a discussão de propostas e recomendações para colmatar as lacunas que se encontram quando se reflete sobre este tema.

Todos estes aspetos exigiriam reflexões que não se podem fazer neste trabalho. No entanto, da análise realizada surgem consequências e interrogações que pretendem contribuir para harmonizar as razões subjacentes à utilização de medicamentos em *off-label* sem contudo, deixar que as partes envolvidas se refugiem numa complexidade normativa. Assim se justifica a metodologia adotada. Sem deixar de centrar o principal objetivo desta prática clínica no bem-estar da pessoa humana, entendemos iniciar este trabalho abordando a norma: a sua complexidade e abrangência. Contextualizada que estava a legislação, achámo-nos em condições de estabelecer a categoria do uso *off-label* explorando ao mesmo tempo a que situações dava resposta. Dada a fragilidade do sistema em vigor sentimos que era importante salientar os desafios e ameaças que se colocam a esta prática clínica e os riscos que daí decorrem para todos os envolvidos. Por fim, porque o esforço dedicado à concretização de conceitos e à observação de casos reais já tinha sido desenvolvido nos capítulos anteriores, enunciamos algumas questões que uma vez resolvidas poderão responder ao desafio proposto: no fundo, como pode o sistema de cuidados de saúde integrar a utilização *off-label* de medicamentos, dando-lhe uma estrutura normativa e garantindo ao mesmo tempo a primazia das necessidades do doente?

2. EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

O que se entende por regulação, quais as razões que justificam a necessidade de regular, quais os objetos de regulação, quem deve regular ou ser regulado, são questões fundamentais no domínio da saúde humana. Do ponto de vista formal, importa definir a regulação como *“um exercício, por uma autoridade pública, de controlo sobre atividades, de agentes económicos autónomos, que são valorizadas socialmente”*. Deste modo, entende-se que a regulação em saúde considera-se necessária porque existem objetivos socialmente valorizados que devem ser cumpridos.¹

Na prática, verificam-se "falhas" ou especificidades de mercado que devem ser corrigidas, em virtude de ser necessário promover ganhos de eficiência em todas as áreas e eliminar ou reduzir as ineficiências e desperdícios. Todavia, porque se trata do “cuidar” da pessoa humana, o regulador não se deve refugiar na norma conceptual mas sim, procurar analisar a realidade de forma a garantir a primazia do bem comum. É, portanto, uma área fortemente influenciada pela envolvente política e cultural, pelo carácter ontológico e complexo que envolve as atividades ligadas à saúde em geral. Consequentemente, a forma como a entidade estatal reguladora se propõe a dirigir e controlar o setor, através de um conjunto de normas e restrições legais (legislação, códigos de conduta, recomendações) ou, ainda, através de sistemas de incentivos (financeiros ou não financeiros, positivos e negativos) é o ponto de partida para a análise que nos propomos fazer.¹⁻⁴

2.1 Os conceitos de regulação

Em 1999, Robert Baldwin e Martin Cave, citando Philip Selznick, definem o conceito de regulação, no seu sentido mais amplo, como *“o controlo, objetivo e sustentado, exercido por uma agência pública sobre*

atividades que são valorizadas socialmente” (Tabela 1). Neste contexto, esta *“influência deliberada do Estado”* inclui todas as ações que pretendem influenciar o comportamento da sociedade, através de instrumentos facilitadores ou positivamente incentivadores de comportamentos pretendidos ou, por outro lado, restritivos e preventivos de atividades indesejadas.^{5,6}

De outra forma, Richard B. Saltman e Reinhard Busse em 2002 definem a regulação como a *“atuação condicionante do Estado relativamente a atividades do mercado”* sendo que, noutra versão, considera-se antes a regulação como *“o tipo de valores normativos e bens sociais influenciados por determinadas atividades económicas, estando as questões éticas em primeiro plano”*. Esta última é sem dúvida uma visão mais aproximada de Selznick.^{4,6}

Por sua vez, Nihal Hafez (1997) havia definido a regulação de cuidados de saúde como *“qualquer ação social que exerça uma influência, direta ou indireta, no comportamento ou funcionamento dos profissionais e/ou organizações de saúde”*. Assim, os sistemas reguladores apresentam-se com os objetivos de proteger o público dos fracassos do “mercado” da saúde, aumentar a eficiência ou corrigindo um enfoque excessivo numa dimensão particular, como por exemplo os custos.⁷

Por fim, a Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO) entende a regulação como responsabilidade dos ministérios da saúde, enquanto *“conjunto de regras governamentais que enquadram o comportamento dos atores do sistema de saúde, bem como as formas de assegurar que elas são respeitadas”*.⁸

Tabela 1 - Conceitos de regulação

Baldwin e Cave (1999)	O controlo, objetivo e sustentado, exercido por uma agência pública sobre atividades que são valorizadas socialmente.
Saltman e Busse (2002)	O tipo de valores normativos e bens sociais influenciados por determinadas atividades económicas, estando as questões éticas em primeiro plano.
Saltman e Busse (2002)	Atuação condicionante do Estado relativamente a atividades do mercado.
Hafez (1997)	Qualquer ação social que exerça uma influência, direta ou indireta, no comportamento ou funcionamento dos profissionais e/ou organizações de saúde.
OMS (2000)	Conjunto de regras governamentais que enquadram o comportamento dos atores do sistema de saúde, bem como as formas de assegurar que elas são respeitadas.

2.2 A especificidade dos cuidados de saúde

No mercado dos cuidados de saúde existe um conjunto de especificidades que distorcem a dinâmica do binómio oferta-procura na transação de bens denominadas falhas de mercado. Torna-se, portanto, necessário promover ganhos de eficiência em todas as áreas da saúde, eliminar ou reduzir as ineficiências e desperdícios e evitar que o mercado se desloque para as áreas mais rentáveis.^{3,4,9}

Neste âmbito, a natureza do bem é diferente de qualquer outro, sendo este um imperativo social reconhecido como bem de mérito, ou seja, um bem que não seria consumido por livre iniciativa do consumidor, mas, no entanto, capaz de gerar externalidades positivas. Desta forma, o consumo do bem beneficiará não apenas o próprio, mas também os indivíduos que com ele se relacionam ou até a sociedade como um todo. Na verdade, os cuidados de saúde constituem um bem sem utilidade intrínseca, cujo consumo, por si só, não proporciona utilidade. O consumo de cuidados de saúde faz-se com o único objetivo de restabelecer um Estado de saúde entretanto perdido ou debilitado (procura derivada). Em suma, o consumo de cuidados de saúde estará sempre relacionado com um Estado de necessidade por parte do agente da procura - o doente.^{3,10-13}

Outra imperfeição no mercado dos cuidados de saúde é a elevada incerteza nos seus processos. Do lado da procura, constata-se uma impossibilidade de conhecer o momento concreto de consumo e o tipo de cuidados necessários consumir, aliada à imprevisibilidade e à incerteza que caracterizam a causa da procura: a doença. Existe igualmente incerteza nas consequências geradas pelo consumo de cuidados de saúde. Na verdade, geralmente nem o prestador poderá prever com fiabilidade o resultado dos cuidados praticados. Ou seja, a incerteza abrange inúmeros aspetos relacionados com o consumo de cuidados de saúde, nomeadamente quanto:

- ao momento em que surgem as necessidades;
- à natureza e dimensão dessas necessidades;
- aos procedimentos de diagnóstico e às terapêuticas mais adequadas;
- aos resultados que serão obtidos.

Paralelamente a esta incerteza encontra-se a assimetria de informação entre quem presta cuidados e quem os recebe, representando um limite do consumidor relativamente à capacidade de selecionar os tratamentos mais adequados. Assim, estas assimetrias de informação geradas pela “ignorância” do consumidor conduzem ao desenvolvimento de uma relação de “delegação” ou de “agência”, em que o consumidor de cuidados de saúde delega no prestador a propriedade sobre o consumo. É através do contrato de agência que o consumidor procura minimizar essa incerteza, ao adquirir do agente da oferta, informação relativa à natureza e resultado provável desse consumo (Figura 1). Desde logo, a incerteza na procura e a informação assimétrica justificam a relação de agência, mas esta pode ser imperfeita, existindo um risco de exploração da “ignorância” do doente.^{10–13}

Torna-se, portanto, necessário estabelecer o papel do agente da oferta. Este não se considera necessariamente passivo, podendo até ser responsável pela indução da procura, através da capacidade de fazer acreditar numa necessidade de consumo de cuidados de saúde nem sempre real. Num mercado competitivo, face a um aumento da oferta assistir-se-ia a uma diminuição de preços, de forma a reestabelecer o equilíbrio ao nível de

procura. No entanto, no caso da saúde devido à assimetria de informação será pouco provável que assim aconteça, esperando-se um comportamento de indução da procura que permita manter ou, pelo menos, minimizar eventuais perdas de rendimento. Contudo, importa referir que os códigos deontológicos dos profissionais de saúde constituem efetivamente uma barreira à possibilidade de indução de procura.^{10–12}



Figura 1 - Processo de minimização da incerteza na procura de cuidados de saúde

No domínio da saúde, muitas escolhas não refletem o princípio normativo segundo o qual se reconhece o consumidor como o agente que melhor poderá ajuizar sobre a hierarquização das suas escolhas. De facto, a “ignorância” do doente quanto às suas próprias necessidades e às características necessárias dos bens a consumir, traduzem-se numa assimetria de informação entre este e o prestador de cuidados de saúde. Neste sentido, o doente delega as suas decisões no prestador (e.g. médico) que atua como seu “agente”, minimizando a incerteza relacionada com o consumo de cuidados de saúde.

Por fim, outras características registadas no mercado da saúde são as externalidades existentes no setor, designadamente casos em que a proteção individual pode constituir um benefício social ou situações em que a aversão ao risco leva a que indivíduos sem necessidades imediatas ao nível da proteção na saúde sejam contribuintes líquidos do sistema, pelo simples

receio de riscos futuros. Desta forma, o consumo do bem gera benefícios quer para o próprio consumidor quer para a sociedade, pelo que o preço acaba por não refletir verdadeiramente o seu valor. Assim, as externalidades podem ser positivas quando se atribui valor aos cuidados prestados a outros, como o caso da vacinação - pela redução do risco de contágio ou a melhoria do estado geral da população e consequente melhoria do bem-estar geral, da produtividade e competitividade. Por outro lado, as externalidades também poderão ser negativas quando se identificam riscos para a saúde e segurança públicas pela falta de tratamento ou de controlo de certas doenças (toxicodependência, alcoolismo, tuberculose, “tabagismo passivo”) ou quando se reclama a falta de oportunidade de tratar novos doentes por uso inadequado de recursos.^{10–12}

2.3 Teorias da regulação em saúde

Tal como já foi discutido anteriormente, o papel da regulação em saúde centra-se na monitorização e correção do desempenho das várias instituições, no sentido de garantir que estas atinjam um conjunto de objetivos sociais que devem ser cumpridos, nomeadamente:

- Universalidade de acesso aos cuidados de saúde;
- Equidade, considerando as necessidades de saúde da população;
- Promoção da saúde;
- Efetividade e qualidade dos cuidados de saúde;
- Controlo de custos;
- Redução de ineficiências e desperdícios na utilização de recursos;
- Diminuição da escassez crónica de serviços essenciais mas pouco apetecíveis para o mercado;
- Promoção da escolha dos prestadores (profissionais e instituições), considerando os recursos existentes;
- Eliminação de “capturas” que interesses internos e adjacentes acabam por fazer nos sistemas de saúde sem adequada regulação.^{1,3,14}

O desenvolvimento da atividade reguladora inclui na sua génese teorias fundamentalmente baseadas quer no primado do interesse público — com a tónica na necessidade de o Estado disciplinar comportamentos empresariais que são estimulados num contexto de reforma, de modo a garantir objetivos éticos e económicos socialmente desejáveis —, quer na teoria dos grupos de interesses, pelo seu enfoque em aspetos institucionais inerentes ao processo político.^{1,3}

O primado do interesse público assenta na atuação imperativa do Estado no sentido de, por um lado, corresponder ao melhor interesse da comunidade procurando garantir objetivos socialmente desejáveis e, por outro, contrariar e corrigir as falhas e imperfeições do mercado. No entanto, esta conceção acarreta riscos, nomeadamente na definição concreta de interesse público, na presunção de uma atuação altruísta dos trabalhadores do Estado, bem como da sua abstração do poder e de hipotéticos interesses diversos.^{1,3}

De outra forma, a lógica dos grupos de interesses idealiza a regulação como o resultado da interação destes grupos, tanto entre si como face aos poderes públicos. Desta forma, a regulação é entendida como o produto do confronto de interesses estruturados, a partir do qual se atinge equilíbrios temporários na atividade política.^{1,3}

Por fim, sublinhamos que a regulação pode ser afetada pela interação de interesses privados – “teoria da captura”, postulando que os reguladores podem ser dominados pelas preferências dos *stakeholders* (Figura 2) que estes regulam, satisfazendo-os na procura de maximizarem benefícios políticos (votos, promoções ou acumulação de poder). Esta tendência, que é sublinhada na linha das teorias críticas da regulação económica, pode deturpar o papel da regulação, uma vez que esta poderá vir a ser socialmente perversa afetando negativamente resultados que seriam superiores na ausência da intervenção pública.^{1,3}

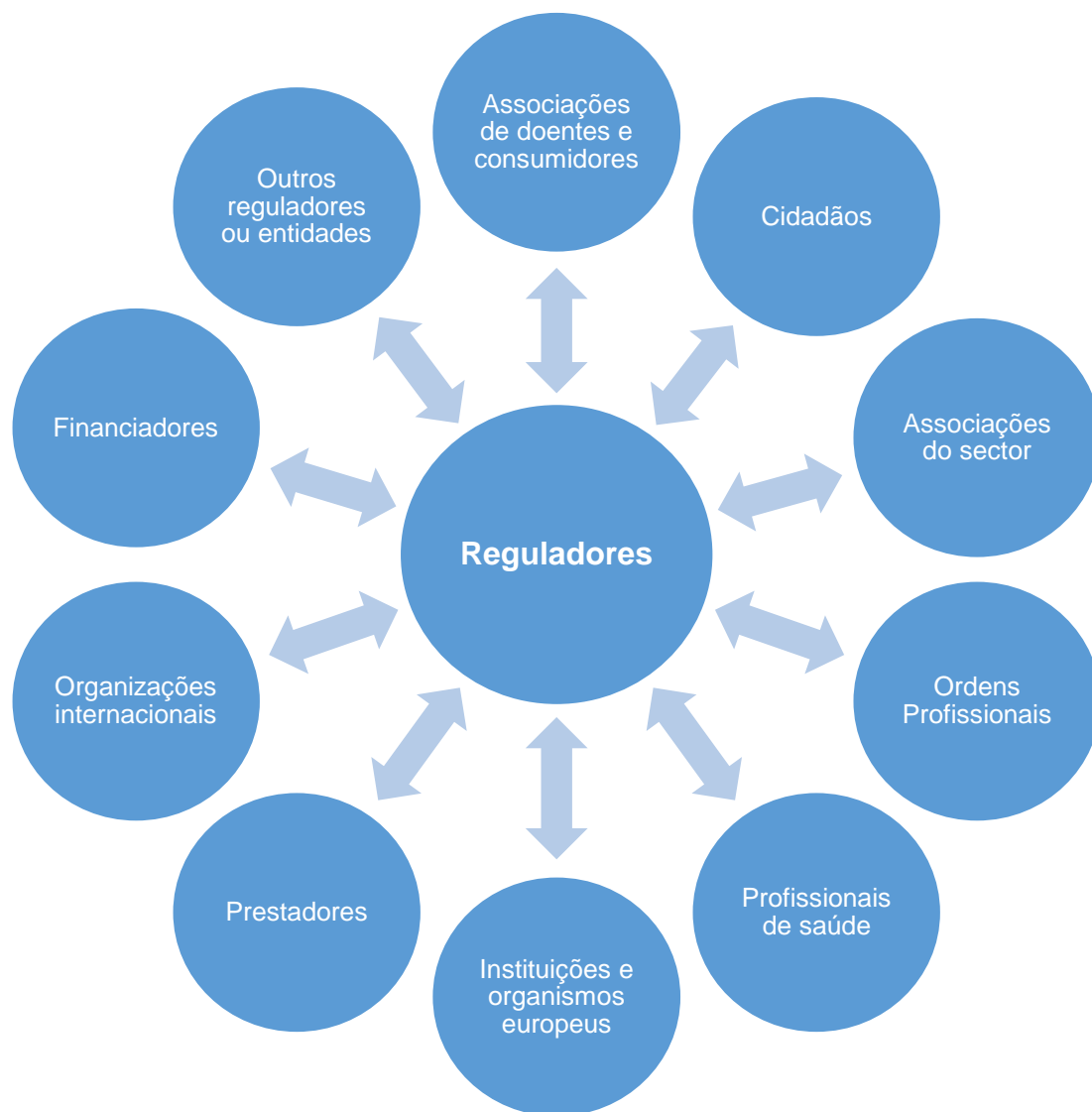


Figura 2 - Interação entre regulador e *stakeholders*

No âmbito da regulação na área do medicamento, poderão ser considerados diversos reguladores, nomeadamente o INFARMED, I.P. (Autoridade Nacional para os Medicamentos e Produtos de Saúde), a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e as restantes autoridades competentes, cuja ação influencia direta ou indiretamente diversos agentes que participam no processo de regulação. As suas atividades relacionam-se com outros agentes, seja no âmbito da atual organização política europeia através do Conselho da União Europeia, Parlamento Europeu e Comissão Europeia; ou num âmbito técnico, como *Heads of Medicines Agency* (HMA), o *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM), o *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e a OMS. Considerando a missão do próprio regulador importa destacar não só os doentes, individualmente ou representados em associações formais, consumidores e cidadãos, mas também a indústria farmacêutica, as farmácias, distribuidores e armazenistas. Por sua vez, os profissionais de saúde apresentam também uma atividade relevante na relação com o regulador, considerando o seu papel na prescrição, administração e dispensa, assim como as suas ordens profissionais. Por fim, destacam-se também, como partes interessadas, os prestadores de cuidados de saúde e os seus financiadores, sejam de carácter público, privado ou social.

A regulação em saúde é pois um processo de decisão passível de ser sujeito a pressões de diferentes grupos, pelo que se exigem mecanismos e intervenções intersectoriais, em que o papel dos utentes seja valorizado, de modo a garantir o equilíbrio de poderes, aumentando a transparência e minimizando o perigo de «captura do regulador». ^{1,3}

2.4 Os efeitos da regulação em saúde

A regulação pode ser exercida por um conjunto de entidades, caracterizadas por modos de atuação e estratégias próprias, condicionando os seus próprios resultados. Consideram-se instituições reguladas todas aquelas que gozem de autonomia organizacional, de tal forma que a sua atividade deva ser controlada. Assim, torna-se indispensável a separação efetiva entre entidades reguladoras e entidades reguladas.

As dimensões a regular deverão centrar-se nos aspetos normativos e objetivos da política de saúde, nomeadamente o seu carácter económico e social, sem de alguma forma pôr em causa a atividade económica dos agentes do setor, promovendo a equidade no acesso aos cuidados de saúde, a eficiência económica, a segurança e saúde da população. De facto, o próprio regulador, segundo uma perspetiva mais operacional, atua também nos aspetos mais particulares da atividade dos regulados. São exemplos desta prática a definição dos preços praticados, dos valores de produção, da capacidade instalada, dos níveis de desempenho, ou da informação e acesso à prestação dos cuidados de saúde. Esperam-se, portanto, da atuação e dos mecanismos de regulação, efeitos diretamente produzidos no mercado da saúde, entre os quais:

- Investimento em prevenção e promoção da saúde, impedindo que os recursos sejam totalmente alocados pelos cuidados curativos;
- Distribuição geográfica racional dos recursos humanos e de equipamentos existentes;

- Garantia de uma adequada gestão previsional de médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde;
- Estabelecimento de relações transparentes entre os agentes no setor da saúde;
- Garantia da equidade no acesso, na utilização de cuidados de saúde e nos resultados de saúde;
- Assegurar o desempenho adequado dos diversos prestadores de cuidados com o objetivos de efetividade, eficiência e qualidade;
- Eliminação de práticas e preços especulativos.^{1,3}

2.5 O início da regulação do medicamento

The further back you look, the further forward you can see.

Winston Churchill, março de 1944

Até ao início do século XX a regulação na área do medicamento era praticamente inexistente, para além do estabelecimento de várias farmacopeias, pelo que os mecanismos legais de proteção da saúde pública eram relativamente fracos. Nesta altura, eram muitos os produtos no mercado que publicitavam verdadeiros milagres de cura e tratamento, quando na verdade a sua melhor virtude seria a falta de eficácia. Desta forma, o nascimento da regulamentação na área do medicamento deve-se efetivamente às várias tragédias e acidentes que indelevelmente alteraram a forma inócua como a sociedade via o “medicamento” (Tabela 2).

Uma das primeiras medidas de “regulação” foi concebida nos Estados Unidos da América (EUA) em 1848. O fornecimento de medicamentos para este país dependia largamente das importações de produtos farmacêuticos, por vezes pouco seguros e adulterados. Foi neste âmbito, que foi aprovado o *Drug Importation Act* que definiu critérios de qualidade na importação de

medicamentos procurando reforçar a inspeção nos principais pontos de entrada de medicamento.^{15–17}

Na viragem do século, os laboratórios públicos de saúde procuravam responder a necessidades de tratamento de doenças que afetavam a população em geral. A difteria, para a qual era comum a administração de antitoxina derivada do plasma de cavalo é exemplo disso. No ano de 1901, em St. Louis, Missouri, a falta de controlo e regulação na produção de plasma conduziu à morte por tétano de 13 crianças com difteria, como resultado da contaminação do contentor de sangue de cavalo usado para esse fim. Desta situação emergiu a necessidade de assegurar a pureza e segurança dos soros, vacinas e produtos semelhantes utilizados para prevenir e tratar doenças nos humanos. Assim, em 1902 é aprovado o *Biologicals Control Act* (*Virus-Toxin Law*) que define novas regras para a produção e controlo destes produtos. Destacam-se, a inspeção e licenciamento dos fabricantes, medidas capazes de revogar ou suspender as suas atividades, a obrigação de supervisão da produção por cientista qualificado e adequada rotulagem dos produtos.^{15–18}

Paralelamente aos problemas previamente identificados, o mercado da alimentação e dos medicamentos também mostrava alguma permissividade tanto na segurança dos produtos comercializados, como na eficácia reclamada, por vezes, enganadora. Desta forma, em 1906 é aprovada o *Pure Food and Drug Act* que define “medicamento”, estabelece os padrões de dose, pureza e qualidade segundo a Farmacopeia Americana (USP) e o Formulário Nacional (NF). Este documento, proíbe ainda a comercialização de produtos adulterados e mal rotulados e estabelece a obrigação de uma adequada rotulagem dos produtos e dos seus constituintes quando incluíam substâncias como álcool, heroína, cocaína ou morfina. No entanto, o ónus da prova, no que respeitava à implementação de adequados padrões de qualidade e pureza para os produtos alimentares e farmacêuticos, competia ao Estado. De facto, Lee Barlett que promoveu a venda do produto *Banbar*[®] (Figura 3), supostamente efetivo contra a diabetes, foi no entanto absolvido em tribunal, mesmo perante os certificados de óbito de inúmeros diabéticos

que tomaram o produto. Um outro caso, que foi sem dúvida um dos maiores desafios na regulação do medicamento nos EUA, surgiu em 1910 quando o governo americano apreendeu grandes quantidades do produto *Johnson's Mild Combination Treatment for Cancer*[®].¹ Em tribunal a empresa alegou que as falsas reivindicações terapêuticas estavam fora do âmbito do *Pure Food and Drugs Act*. A promulgação da *Sherley Amendment* em 1912 pretendeu resolver esta questão. A verdade é que competia às autoridades provar a intenção de fraude, pelo que muitos foram os casos perdidos. 15–17,19,20

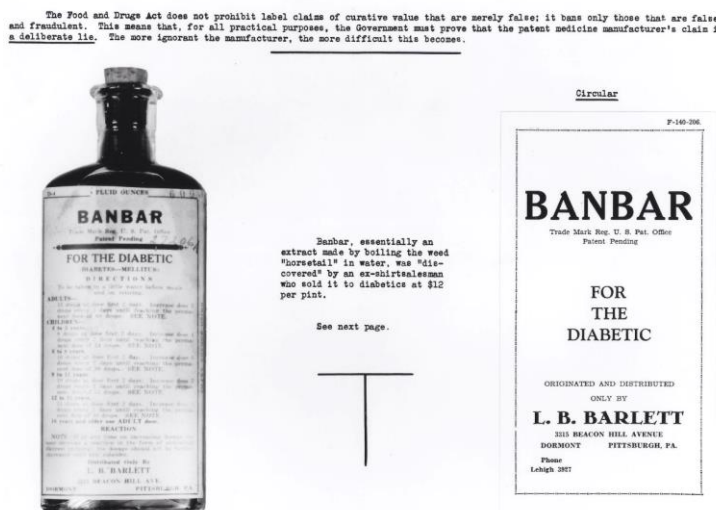


Figura 3 - Medicamento Banbar[®]

No início da década de 1910, Banbar[®] foi um medicamento utilizado no tratamento da diabetes. A sua comercialização pressupunha a alegação de falsas indicações terapêuticas, pelo que muitos foram os doentes diabéticos que consumiram o produto sem evidência de eficácia. Em tribunal, as autoridades acabaram por perder a ação interposta em tribunal ao vendedor, apesar da apresentação de provas evidentes da ineficácia do produto. À luz da lei em vigor na altura, que colocava o ónus da prova do lado da autoridade, não foi possível de provar a intenção de fraude ou de qualquer outra má prática ou conduta. Como consequência desta, o valor da proteção da saúde pública elevou-se sobre qualquer outro interesse ou direito privado. Importa ainda referir que o produto *Banbar*[®] era efetivamente um extrato de cavalinha e a descoberta da insulina, merecedora de um Prémio Nobel em 1920, estava ainda longe de acontecer. Imagem reproduzida a partir do original disponível em <https://www.flickr.com/photos/fdaphotos/6800850262/>.

¹ Citando John Swann, Ph.D., da FDA: “It was a menacing marketplace filled with products such as William Radam's *Microbe Killer*[®] and Benjamin Bye's *Soothing Balmy Oils* to cure cancer[®].”

Em 1933, a *Food and Drug Administration* (FDA) que surge da reorganização do *Bureau of Chemistry*, recomenda a revisão da legislação obsoleta de 1906 – *Pure Food and Drug Act*. O processo de revisão da legislação inicia-se em 1933 com o primeiro projeto-lei apresentado ao senado e completa-se cinco anos depois. Demasiado tarde para evitar a tragédia com o elixir de sulfanilamida de 1937. A formulação líquida do antibiótico de sulfanilamida da empresa foi inicialmente considerada um sucesso para os pediatras. No seu desenvolvimento foi utilizado como solvente o dietilenoglicol, um anticongelante cuja toxicidade não era completamente conhecida à data. No entanto, apenas foram efetuados testes organoléticos, corrigindo o sabor sulfúrico com essência de framboesa, sem contudo terem sido realizados ensaios toxicológicos. A tragédia que vitimou 107 pessoas, das quais algumas crianças, sensibilizou a opinião pública o que gerou uma enorme pressão para que ocorresse uma revisão da legislação do medicamento. De facto, à luz da legislação então existente, a única infração cometida encontrava-se relacionada com a inadequada rotulagem e atribuição do nome do medicamento, visto que na verdade tratava-se de uma solução e não de um elixir, por não conter álcool como solvente, mas antes dietilenoglicol. ^{15–17,19,21,22}

Em 1938, a aprovação do *Food, Drug and Cosmetic Act* introduz a necessidade de provar à FDA a segurança dos medicamentos previamente à sua introdução no mercado. De salientar, que o pedido seria autorizado tacitamente caso a autoridade não se pronunciasse negativamente. Simultaneamente com a regulação e controlo dos cosméticos e dispositivos médicos, foram legalmente previstas as inspeções a fabricantes, a proibição de falsas reivindicações terapêuticas, a obrigatoriedade de estabelecer uma rotulagem com informação adequada para o uso seguro do medicamento. No entanto, o *Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938 revela algumas deficiências nomeadamente, na supervisão de medicamentos com margem terapêutica estreita e na definição do papel do médico na prescrição. Nessa altura, medicamentos como barbitúricos e anfetaminas eram vendidos em circuitos de distribuição ilegais e pouco tradicionais. Desta forma, a publicação em

1951 da *Durham-Humphrey Amendment* define os parâmetros da prescrição e dispensa adequada de medicamentos por profissionais de saúde bem como a categorização de medicamentos: os que são sujeitos e não sujeitos a receita médica. Outras emendas ao *Food, Drug and Cosmetic Act* foram sendo aprovadas no sentido de responder às várias exigências regulamentares que surgiam, como a *Insulin Amendment* (1941) que exigia à FDA a análise e certificação da pureza e potência de medicamentos contendo insulina, ou a *Penicillin Amendment* (1945) que definia a análise e certificação da segurança e efetividade pela FDA de medicamentos contendo penicilina. ^{15–17,19,23}

Na década de cinquenta, Portugal conheceu também os efeitos de uma regulação do medicamento escassa e ineficiente. Em 1955 registaram-se “cinco casos de intoxicação por um excipiente – a colina, de um injetável de estreptomicina e penicilina”, dois dos quais conduziram à morte dos pacientes. O denominado “Caso da Lipocina”, teve como consequência alertar as autoridades e a opinião pública para a necessidade de maior controlo sobre a produção, comercialização e utilização de medicamentos. Já à data, o mesmo jornal regional que informa da tragédia, oferece também uma discussão séria sobre a exigência legal e regulamentar de implementar sistemas de controlo eficazes na área do medicamento: “*Parece, antes de mais, indispensável rever com a máxima urgência o sistema de verificação da qualidade dos produtos farmacológicos. Se há medicamentos que se alteram, ou se durante a fabricação em série, embalagem, distribuição, armazenagem, podem ocorrer ‘fenómenos’ que põem em risco as nossas vidas e as dos nossos filhos, há que fiscalizar tudo isso, colher amostras no armazém e nas farmácias, averiguar minuciosamente caso a caso (...)*”. Por outro lado, “*(...) parece infelizmente seguro que o laboratório não procedeu a prévias provas de toxicidade da matéria-prima antes de a utilizar na preparação do medicamento (...)*”. ²⁴

O “Caso da Lipocina” colocou as autoridades de saúde perante a necessidade, há muito reivindicada, da criação de um sistema de registo e controlo de medicamentos. Até 1958, a introdução de um novo medicamento no mercado português era essencialmente um processo administrativo, cujo

principal requisito era a aprovação do preço de venda, que competia à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF). Desta forma, a facilidade com que os medicamentos eram autorizados resultava na baixa qualidade de alguns e na exagerada quantidade de formulações idênticas existentes no mercado. Com o Decreto n.º 41448, de 18 de dezembro de 1957, é promovido o reforço da CRPQF e a criação da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos (CTNM), sediada na Direção Geral de Saúde (DGS). Inicialmente a CTNM tinha uma composição institucional, com representantes de organismos oficiais e profissionais, e teve um papel considerável como entidade responsável pelo registo de novos medicamentos, avaliados agora segundo critérios farmacológicos, terapêuticos e económicos. As características farmacológicas e clínicas do medicamento, a sua toxicidade, ações secundárias e interações eram avaliadas com base na documentação científica que instruíra os processos e em bibliografia complementar. Posteriormente, os medicamentos eram submetidos a análises para determinação da sua composição, nomeadamente no que diz respeito às substâncias ativas. Também os métodos analíticos eram verificados e confirmados pela análise das amostras do medicamento, inicialmente efetuadas no laboratório da CRPQF e posteriormente, no Departamento de Comprovação de Medicamentos do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA). Por outro lado, a CTNM era também ouvida nos processos de alteração de fórmula, forma de apresentação, rótulo ou literatura dos medicamentos já comercializados e nos processos de renovação previstos naquele decreto. Saliente-se que, embora funcionando sob a tutela da DGS, a CTNM era tecnicamente autónoma.^{24–27}

Tabela 2 – Cronologia de importantes acontecimentos regulamentares até à tragédia da talidomida (1962)

<i>Drug Importation Act</i>	1848
<i>St. Louis Tragedy</i> , com a vacina antidiftérica	1901
<i>Biologicals Control Act</i>	1902
<i>Pure Food and Drug Act</i>	1906
<i>Sherley Amendment</i>	1912
Descoberta da Insulina	1920
Descoberta das sulfamidas	1935
Tragédia com Elixir de Sulfanilamida	1937
<i>Food, Drug, and Cosmetic Act</i>	1938
Isolamento e produção de penicilina	1940
<i>Insulin Amendment</i>	1941
<i>Penicillin Amendment</i>	1945
Descoberta da estreptomicina	1949
<i>Durham-Humphrey Amendment</i>	1951
Acidente no Fundão - Caso da Lipocina	1954
Criação da CRPQF	1955
Decreto n.º 41448	1957

Assistia-se, então, a significativos desenvolvimentos que revolucionaram a medicina – o “período dourado da farmacologia”. Em poucas décadas, a humanidade conseguia alterar a sua história natural, ao conseguir tratar doenças de elevada mortalidade e morbilidade: a descoberta da insulina, das sulfamidas, o isolamento e produção de penicilina e a descoberta da estreptomicina.²⁸

Foi enorme o impacto sociológico desta época de desenvolvimento e descoberta continuada de novos medicamentos. No entanto, a tragédia da talidomida em 1961 foi o ponto de viragem do modelo de representação social do medicamento, alterando-se a perceção social do risco dos medicamentos. O caso evidenciou as fragilidades dos modelos regulamentares então em vigor para o desenvolvimento, avaliação, supervisão e vigilância dos medicamentos, bem como o risco e a incerteza associados à dificuldade na sua deteção e prevenção.^{24,25}

2.6 A tragédia da talidomida como ponto de viragem na regulação do medicamento

Até ao início da década de cinquenta, não existia na maior parte dos países um corpo normativo e legal nem agências reguladoras na área do medicamento. A República Federal Alemã (RFA), não era exceção. Em 1954, a empresa alemã *Chemie Grünenthal* obtém a patente para uma nova substância ativa – a talidomida - que demonstrou possuir propriedades hipnóticas e sedativas (Tabela 3). A talidomida era bastante bem tolerada, sem provocar dependência e tinha um baixo potencial para um uso inadequado (e.g. tentativas de suicídio).² Assim, em outubro de 1957 inicia-se a comercialização da talidomida na RFA sob a designação de Contergan®, sendo posteriormente comercializado em 46 países. Os primeiros casos de relatos de polineuropatia nos membros superiores e inferiores surgem em 1959, precipitando a atualização do folheto informativo (FI), de forma a incluir estes efeitos indesejáveis, e a alteração do estatuto quanto à dispensa para medicamento sujeito a receita médica (MSRM) em maio de 1961. No entanto, de forma quase simultânea em novembro do mesmo ano, um pediatra em Hamburgo (Widukind Lenz) e um ginecologista australiano (William G. McBride) sugerem a associação de malformações congénitas de recém-nascidos (focomelia) à utilização da talidomida como antiemético na gravidez, provocando a retirada do medicamento 12 dias depois. Estima-se que cerca de 5000-7000 crianças tenham nascido com malformações congénitas na Alemanha e 10 000 em todo o mundo, sendo que muitas destas terão morrido precocemente (Figura 4). Importa referir que antes e durante esta tragédia não era comum efetuar testes toxicológicos que revelassem o potencial teratogénico de um fármaco. Apenas no ano seguinte surgiu a primeira lei do medicamento na RFA que propunha legislar sobre o fabrico, a rotulagem e aprovação de medicamentos. Após a retirada do mercado e vários estudos

² "Sleep and peace: Contergan, Contergan forte" era a publicidade do medicamento Contergan®, contendo talidomida.

realizados apenas foi possível demonstrar a teratogenicidade da talidomida em modelos animais em 1962.²⁹⁻³¹



Figura 4 - Homenagem às vítimas da talidomida

Em agosto de 2012, Harald F. Stock, PhD, *Chief Executive Officer* (CEO) da empresa *Grünenthal GmbH*, pediu desculpas publicamente, a todas as vítimas, mães e familiares da tragédia da talidomida, pelo silêncio continuado, em torno das malformações congénitas provocadas pelo fármaco na década de 1960. Nesta cerimónia foi revelada uma estátua de homenagem às vítimas, materializando o pedido de perdão. No entanto, a discórdia persiste com as vítimas a criticar e discordar do facto de a empresa reclamar sistematicamente a inevitabilidade da tragédia, por não ter sido possível prever na altura a teratogenicidade do fármaco. Estima-se que pelo menos 10 000 crianças foram afetadas em todo o mundo durante a tragédia e cerca de 500 milhões de euros foram gastos pela empresa em indemnizações desde então. O fármaco encontra-se atualmente aprovado no tratamento do mieloma múltiplo (FDA e EMA) e do eritema nodoso leproso (FDA), cuja primeira evidência resultou da utilização (*off-label*) em 1964 pelo médico israelita Jacob Sheskin. Imagem reproduzida a partir do original disponível em <http://www.dailymail.co.uk/news/article-2196689/Thalidomide-German-firm-invented-birth-defect-drug-apologises-time-50-years.html>.

Curiosamente, no início dos anos cinquenta, a determinação e convicção de Frances Kelsey, uma avaliadora da FDA recém-contratada, impediu o acesso ao mercado norte-americano do medicamento Kevadon® (talidomida), entretanto disponível noutros países. Apesar da pressão da empresa, Kelsey recusou sistematicamente a aprovação do medicamento, por falta de evidência na demonstração da segurança do medicamento. O seu papel neste processo foi publicamente reconhecido pelo presidente John F.

Kennedy na atribuição do *President's Award for Distinguished Federal Civilian Service*. Por outro lado, a sua ação foi determinante na revisão da legislação do medicamento com a promulgação da *Kefauver-Harris Amendments*³. Este documento previa a apresentação da prova de segurança e eficácia antes da aprovação da comercialização do medicamento, ao mesmo tempo que concedia à FDA o controlo sobre investigações clínicas e a regulação da publicidade de MSRM. ^{15,16,19,23,32–34}

Tabela 3 - Cronologia da tragédia da talidomida

<i>Grunenthal</i> obtém a patente para a talidomida (RFA)	1954
Primeiros casos de toxicidade nervosa central e periférica (polineuropatia)	1959
Revisão do FI e passagem a MSRM, devido à neuropatia	1961
Primeiras suspeitas de focomelia relacionada com o medicamento	1961
Talidomida retirada do mercado	1961
Demonstrada a teratogenicidade da talidomida em estudos animais	1962
Demonstrada a efetividade da talidomida no tratamento da lepra	1964

2.7 A construção do sistema regulamentar europeu do medicamento

Na Europa, o Tratado de Roma institui a Comunidade Económica Europeia em 1958, e pouco depois é assinada a Convenção para a elaboração da Farmacopeia Europeia (EP). Em 22 de julho de 1964 é publicada a EP e pouco depois, aprovada a primeira diretiva relacionada com medicamentos: Diretiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de janeiro de 1965. Com a Convenção da Farmacopeia Europeia, sob a alçada do Conselho de Europa, os países fundadores (Bélgica, França, Alemanha, Itália, Luxemburgo, Holanda, Suíça e Reino Unido) procedem à harmonização das especificações que definem a qualidade das preparações farmacêuticas, de uso humano ou veterinário, e dos seus constituintes. Assim, a Farmacopeia será comum em todos os Estados envolvidos e estes deverão tomar as

³ “(...) *Can we learn from this lesson; or can mankind educate itself only by disaster and tragedy?*” Foram as palavras proferidas pelo Senador Paul Douglas na votação da Kefauver-Harris Amendments.

medidas consideradas necessárias para que as suas monografias sejam implementadas nacionalmente. A Diretiva 65/65/CEE estabelece ainda os critérios necessários para a avaliação da eficácia, segurança e qualidade de medicamentos, com vista à concessão de uma AIM. Procedia-se a mais um passo rumo ao mercado único, pela aproximação das legislações nacionais em matéria de produção e distribuição de medicamentos, reduzindo-se os entraves técnicos às trocas intracomunitárias.^{24,35–37}

De forma complementar à Diretiva 65/65/CEE, foram publicadas as Diretivas nº 75/318/CEE e nº 75/319/CEE, de 20 de maio de 1975. Na primeira, procedeu-se à definição do tipo de documentação constante do pedido de AIM, nomeadamente ensaios químicos, farmacêuticos, toxicológicos e clínicos e, por outro lado, à implementação da obrigatoriedade de conformidade de qualquer componente, e ensaios de um determinado medicamento, com o disposto na Farmacopeia Europeia, sempre que aplicável. Por sua vez, a segunda diretiva pretende harmonizar a instrução do pedido de AIM. Para tal, é criado o Comité de Especialidades Farmacêuticas (CPMP) e um novo procedimento de reconhecimento mútuo de autorizações – conhecido como Procedimento CPMP – com o objetivo principal de minimizar o número de avaliações realizadas para o mesmo medicamento, possibilitando a submissão de um único *dossier* do medicamento nos vários Estados-Membros. No entanto, este procedimento foi pouco utilizado e fracassou claramente pelo facto de o parecer emanado do CPMP não ser vinculativo, permitindo que cada Estado decidisse individualmente sobre a AIM.^{24,37–39}

Na década de 80 ocorre um reforço dos procedimentos comunitários. Assim, é aprovada Diretiva 83/570/CEE do Conselho, de 26 de outubro de 1983, que introduz a figura do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e que modifica o disposto na Diretiva 75/319, reduzindo o número mínimo de Estados-Membros de cinco para dois no procedimento de reconhecimento mútuo, ficando este conhecido como o Procedimento Multiestados. São também publicadas outras Diretivas pelo Conselho, entre as quais a Diretiva nº 87/18/CEE, de 18 de dezembro de 1986, a Diretiva nº

87/19/CEE, a Diretiva nº 87/21/CEE e a Diretiva nº 87/22/CE, de 22 de dezembro de 1986, que estabelecem as Boas Práticas de Laboratório (BPL), a proteção da documentação, o procedimento de biotecnologia/alta tecnologia e o procedimento de concertação. Adicionalmente, alargou-se o âmbito de intervenção da CEE a um conjunto de novos produtos, como medicamentos imunológicos, vacinas, toxinas ou soros e alergénios (Diretiva nº 89/342/CEE do Conselho de 3 de maio de 1989) radiofármacos (Diretiva nº 89/343/CEE do Conselho de 3 de maio de 1989), e derivados do sangue e plasma humanos (Diretiva nº 89/381/CEE, do Conselho de 14 de junho de 1989). Paralelamente, ainda que seja uma matéria da competência de cada Estado-Membro, os aspetos económicos relacionados com os preços e o sistema de comparticipação dos medicamentos foram discutidos, no sentido de uma maior transparência e conhecimento público do processo de decisão, com a aprovação da Diretiva nº 89/105/CEE, do Conselho de 21 de dezembro de 1988, denominada de Diretiva de transparência.^{40–48}

Nos EUA, é aprovado em 1983, o *Orphan Drug Act*, legislação pioneira na regulamentação de medicamentos para doenças raras. Reconhecendo a falta de interesse em áreas terapêuticas com um menor potencial de retorno para IF, pretendeu-se promover a investigação e desenvolvimento (I&D) de medicamentos órfãos. Desta forma, este documento incluía iniciativas para a promoção do desenvolvimento destes medicamentos, como concessões, comercialização exclusiva e assistência da FDA no planeamento de protocolos pré-clínicos e clínicos. Apesar desta iniciativa, na Europa a legislação sobre esta matéria apenas surge em 16 de dezembro de 1999 com o Regulamento (CE) n.º 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho. Entretanto, já o Japão (1993) e a Austrália (1998) tinham legislado sobre esta matéria. Com este regulamento é criado o Comité de Avaliação de Medicamentos Órfãos (COMP) com a função de analisar os pedidos de designação de “medicamento órfão” assim como dar aconselhamento à Comissão Europeia, elaborar diretrizes e dar apoio internacional relacionado com medicamentos órfãos.^{15,16,19,49,50}

2.8 A implementação regulamentar em Portugal e o seu desenvolvimento na Europa

Em Portugal, na década de oitenta, é criada a Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF). A esta direção, competia tutelar os assuntos respeitantes à farmácia e ao medicamento em Portugal, vigiar o exercício farmacêutico, licenciar estabelecimentos produtores, armazenistas e farmácias, assegurar as autorizações da introdução no mercado de medicamentos de uso humano e de uso veterinário, produtos parafarmacêuticos e cosméticos.^{24,27}

Com a entrada em vigor da nova legislação, a CTNM continuou a ser o órgão responsável pela formulação de pareceres sobre a concessão, alteração, suspensão ou retirada de uma AIM, com base na avaliação da qualidade, segurança e eficácia de um medicamento, suportada por documentação contendo os resultados dos estudos de desenvolvimento desse medicamento.^{24,51}

A entrada de Portugal na Comunidade Europeia foi decisiva na publicação do primeiro diploma oficial que estrutura de um modo global a questão do medicamento - o Decreto-Lei nº 72/91, de 8 de fevereiro, vulgarmente designado por “Estatuto do Medicamento”. Desta forma, pretendeu-se reunir num único diploma os diversos textos oficiais que se encontravam dispersos, adaptar ao direito interno as várias diretivas comunitárias e modernizar a legislação do medicamento, parte dela proveniente dos anos 30 e inadequada aos progressos sociais, económicos, técnicos e científicos. Deste diploma destaca-se o maior rigor científico nos procedimentos de AIM, a introdução de procedimentos multiestados, normas relativas a medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, medicamentos imunológicos, radiofármacos e alterações à rotulagem e FI, mais pormenorizados e orientados para o aconselhamento ao doente.^{24,27,52}

No início dos anos noventa, a atuação da CEE centra-se na harmonização da informação a fornecer tanto ao doente como aos

profissionais de saúde, com a publicação das Diretivas do Conselho nº 92/25/CEE, nº 92/26/CEE, nº 92/27/CEE, nº 92/28/CEE, de 31 de março de 1992, e o Regulamento do Conselho nº 1768/92, de 18 de junho de 1992, que estabeleceram procedimentos comunitários sobre a rotulagem, FI, classificação, publicidade, distribuição dos medicamentos e certificado complementar de proteção. Paralelamente, foram também aprovadas normas para o fabrico de medicamentos, estabelecendo-se os princípios das Boas Práticas de Fabrico (BPF) para medicamentos de uso humano, na Diretiva nº 91/356/CEE, da Comissão, de 13 de junho de 1991.^{37,53–57}

No entanto, para que um mercado único funcionasse verdadeiramente foi necessário criar um novo Sistema Europeu de Avaliação e Supervisão do Medicamento comum que permitisse que os Estados-Membros abdicassem da sua capacidade de decidir em determinadas áreas, de forma a superar os insucessos obtidos com procedimentos não obrigatórios, como o procedimento de concertação ou o procedimento multiestados. Assim, a criação do Sistema Europeu de Avaliação e Supervisão do Medicamento está consubstanciado no Regulamento (CEE) nº 2309, publicado em 1993, que cria a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) e na Diretiva nº 93/39/CEE, do Conselho, de 14 de junho de 1993, que altera as Diretivas 65/65, 75/318 e 75/319. Esta legislação implementa um procedimento de reconhecimento mútuo de AIM de caráter vinculativo e com reconhecimento da avaliação, mantendo o objetivo de proteção da saúde pública e de evitar duplicações de avaliações de AIM em vários Estados-Membros. O novo sistema baseia-se em três pilares - os Estados-Membros através das agências reguladoras nacionais, a Comissão Europeia e a EMA, que começa a funcionar a partir de 1995. Neste sistema, estavam consagrados três procedimentos de avaliação - o procedimento nacional, o procedimento de reconhecimento mútuo e o procedimento centralizado.^{24,27,37,58,59}

Criada em 1984, pelo Decreto-Lei n.º 103-A/84, de 30 de março, a DGAF anunciava-se preparada para *“acompanhar e dinamizar ações conducentes à definição de uma política nacional de medicamentos”*. Com a adesão de Portugal à CEE, esta atividade ganhou ainda mais importância pela

necessidade de harmonização da legislação interna a duas décadas de produção legislativa europeia. É criado o Infarmed, pelo Decreto-Lei n.º 353/93, de 7 de outubro de 1993, como instituto regulador com autonomia financeira e administrativa, dotado de independência técnica e científica e financiado com as taxas de comercialização dos medicamentos que a partir de janeiro de 1994, passavam a constituir receitas próprias. O novo instituto alargava-se a novas áreas de competência, como plantas medicinais, produtos homeopáticos e dispositivos médicos.^{24,27,51,60}

Para além das atividades ao nível da EMEA, as autoridades nacionais de cada Estado-Membro instituíram, em 1994, uma rede informal de colaboração, cujo desenvolvimento tem sido notório ao longo dos anos, contribuindo para uma melhor coordenação e harmonização das intervenções nacionais. Esta rede – hoje designada *Heads of Medicines Agencies* (HMA) – reúne regularmente todos os Estados-Membros dedicando especial atenção à liderança de processos no âmbito do sistema regulamentar do medicamento e para assegurar um fórum de troca de opiniões sobre assuntos do interesse comunitário.²⁴

Cumprindo o desígnio do mercado único, respondendo aos desafios do alargamento da União Europeia (EU), promovendo a competitividade da IF e contribuindo para um quadro regulamentar transparente, previsível e estável, a Comissão adotou a Diretiva nº 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Esta estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano que constitui a base para uma reforma fundamental da legislação do medicamento e funcionamento da EMEA. De forma paralela foi também publicada, em 4 de abril de 2001, a Diretiva nº 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, aproximando as disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros no que respeita à aplicação de Boas Práticas Clínicas (BPL) na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Por fim, o processo de revisão da legislação farmacêutica comunitária ficaria concluído em 2004, com a adoção da Diretiva n.º 2004/27/CE (o código comunitário dos medicamentos de uso humano), do Regulamento nº 726/2004 e ainda da Diretiva nº 2004/28/CE (o

código comunitário dos medicamentos veterinários) e a Diretiva n.º 2004/24/CE (medicamentos tradicionais à base de plantas). Em suma, a revisão da legislação pretendeu introduzir melhorias, como o procedimento descentralizado, a definição de apenas uma única renovação de AIM (salvo razões de segurança), reforço da Farmacovigilância, melhoria do ambiente legislativo para a promoção dos medicamentos genéricos, mas também da indústria inovadora, melhoria da Informação aos doentes, aumento da transparência e alterações na estrutura e funcionamento da EMEA. ^{24,61–66}

Em Portugal, o Estatuto do Medicamento, aprovado no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, marca uma profunda mudança no setor do medicamento, nomeadamente nas áreas do fabrico, controlo da qualidade, segurança e eficácia, introdução no mercado e comercialização dos medicamentos. O presente decreto-lei procede à transposição da legislação comunitária e à revisão, em conformidade, da legislação vigente. Aos procedimentos nacional, de reconhecimento mútuo e centralizado, já previstos na legislação nacional e comunitária, foi incluído o procedimento descentralizado, permitindo a uma empresa efetuar, em vários Estados membros e em simultâneo, um pedido de AIM. O regime da renovação das autorizações de introdução no mercado foi também profundamente alterado, passando a vigorar o princípio da renovação única e por período ilimitado, salvo se razões de Farmacovigilância impuserem um desfecho diferente. O objetivo de consolidação num único diploma de vários diplomas e matérias até então reguladas em legislação avulsa é acompanhado do objetivo de proceder a uma transposição coerente e sistemática das diretivas emanadas pelos órgãos competentes da CE, nomeadamente as Diretivas n.º 2001/83/CE e n.º 2004/27/CE. Por fim, procurou-se ainda dotar o INFARMED de competências e mecanismos que permitissem uma ação mais eficaz, designadamente na fiscalização, no aconselhamento e no reforço dos instrumentos de cooperação com organismos internacionais. ^{24,27,67}

Recentemente, o Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro, procede à alteração ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo a Diretiva n.º

2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de dezembro de 2010. No âmbito da Farmacovigilância, esta Diretiva veio introduzir diversas alterações na Diretiva n.º 2001/83/CE. Assim, ocorre a transposição e reformulação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, inicialmente criado em Portugal pelo Despacho n.º 107/92, incorporando novas exigências que assegurem uma melhor capacidade de deteção, monitorização e supervisão de riscos na utilização de medicamentos no âmbito europeu. ^{24,68–70}

2.9 Ciclo de vida do medicamento

A comercialização de um medicamento depende da aprovação prévia de uma AIM, concedida por uma agência reguladora, após uma rigorosa avaliação técnico-científica. O objetivo desta avaliação é determinar a relação benefício-risco e garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, refletindo o resultado das vertentes da avaliação:

- Farmacêutica: assegura a qualidade dos medicamentos autorizados cumprindo todos os critérios exigidos;
- Pré-Clínica: assegura a segurança dos medicamentos autorizados, considerando as suas características e indicações terapêuticas;
- Clínica: assegura a eficácia dos medicamentos nas indicações terapêuticas a que se propõe.

No entanto, o medicamento é persistentemente sujeito a atividades de regulação ao longo do seu ciclo de vida (Figura 5), desde a I&D até à farmacovigilância após comercialização e não apenas durante a avaliação do pedido de AIM. ^{71,72}

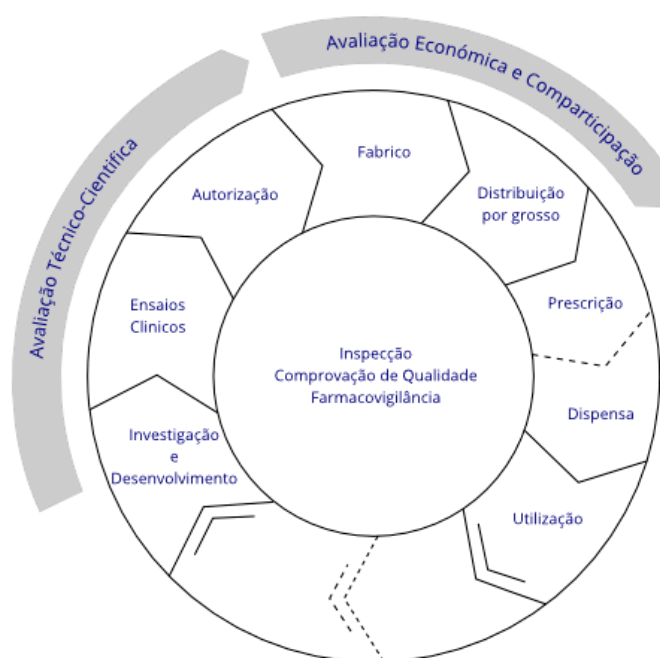


Figura 5 - Ciclo de vida do medicamento

Os medicamentos de uso humano estão sujeitos a elevados níveis de qualidade, segurança e eficácia, resultado da atuação conjunta dos responsáveis pela sua colocação no mercado, das autoridades competentes nacionais e comunitárias e dos diferentes intervenientes, designadamente fabricantes, distribuidores, prescritores, farmácias, outros locais de venda e utilizadores. Desta forma, os intervenientes do circuito do medicamento estão sujeitos a um conjunto de obrigações e procedimentos competindo às autoridades regulamentares garantir a sua aplicação através de mecanismos de inspeção, comprovação de qualidade e farmacovigilância. Estas são também responsáveis pela avaliação técnico-científica nas áreas farmacêutica, clínica e pré-clínica, como resultado da evidência dos estudos efetuados durante a etapa de investigação e desenvolvimento. Por outro lado, a avaliação económica e participação pretende fundamentar a decisão sobre a participação e preço dos medicamentos, através da avaliação farmacoterapêutica e económica, determinando o seu valor terapêutico e vantagem económica. Reproduzido a partir do original disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO.

Investigação e desenvolvimento

A I&D constitui a fase inicial do ciclo de vida de qualquer medicamento (Figura 6). Esta é uma etapa complexa, longa e com elevado grau de incerteza, condicionada por fatores científicos e regulamentares em que são realizados os testes necessários para determinar o potencial de eficácia e segurança do medicamento antes dos ensaios no Homem. Estes estudos não-clínicos ou pré-clínicos destinam-se a compreender as características

químicas, farmacológicas, farmacocinéticas e toxicológicas do fármaco, em modelos animais ou *in vitro*: estudos de farmacodinamia primários (mecanismo de ação), estudos de farmacodinamia secundários (farmacologia geral), estudos de farmacologia de segurança, estudos de farmacocinética (caracterização de padrões de absorção, distribuição, metabolismo e excreção), estudos de toxicidade aguda, estudos de toxicidade crônica, estudos de toxicidade reprodutiva, estudos de genotoxicidade e carcinogénese. Nesta fase é também estudada a natureza química e via de administração do fármaco com vista à obtenção da(s) forma(s) farmacêutica(s) mais satisfatória(s) para comercialização (estudos de pré-formulação).^{71,72}

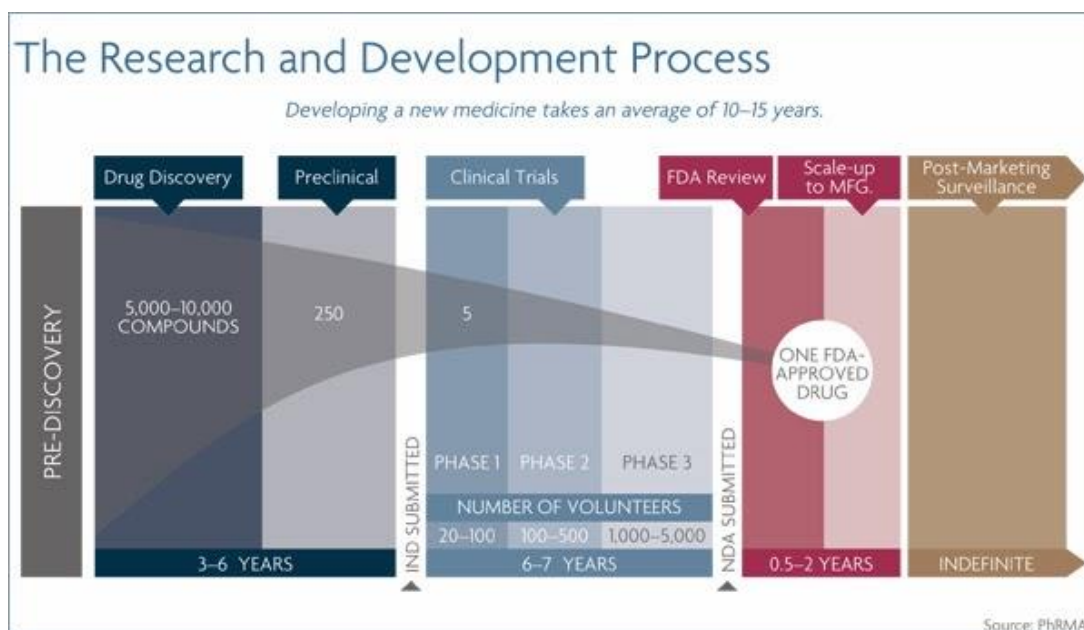


Figura 6 - Cronologia da investigação e desenvolvimento de um novo medicamento

De uma *pool* de 5000-10 000 moléculas com potencial farmacológico, em média, apenas uma será aprovada pelas autoridades regulamentares. Assim, o processo de investigação e desenvolvimento pressupõe a realização de estudos pré-clínicos durante 3-6 anos, de forma a estimar o perfil de segurança do medicamento (IND – *Investigational New Drug*). Da mesma forma, os estudos clínicos que decorrem durante cerca de 6-7 anos irão selecionar em média uma de 5 moléculas com potencial terapêutico com o objetivo de instruir o pedido de AIM para iniciar a comercialização do futuro medicamento (NDA - *New Drug Application*). Por fim, a fase de pós-comercialização pressupõe a monitorização do perfil de segurança e utilização

do medicamento e a avaliação do balanço benefício-risco sempre que haja alterações ao seu perfil de segurança, eficácia e qualidade. Reproduzido a partir do original e disponível em <http://www.isnetworld.com/~isn/blog/2013/05/06/new-medicines-have-a-long-road-to-the-medicine-cabinet/>.

Ensaio clínico

De acordo com a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, resultado da transposição da Diretiva 2001/20/CE de 4 de abril de 2001, um ensaio clínico (EC) é definido como *"qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia"*. Neste diploma, encontra-se prevista a aplicação dos princípios de boas práticas na realização de EC e é reconhecido o respeito pelo princípio da dignidade da pessoa humana e dos seus direitos fundamentais, estabelecendo que os direitos dos participantes prevalecem sobre os interesses da ciência e da sociedade no que toca à:

- avaliação prévia do EC, sublinhando o facto de que os benefícios para os participantes deverão sempre superar eventuais riscos;
- observância de condições de proteção dos participantes;
- autorização prévia do Infarmed para a realização de EC;
- obtenção de parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). ^{62,71-74}

De uma forma geral, o desenvolvimento clínico baseia-se em avaliações regulamentares e éticas independentes, dividindo-se em quatro fases que deverão obedecer aos princípios das BPC. Na Fase I, pretende-se obter informação sobre a segurança, tolerabilidade, biodisponibilidade e farmacocinética do fármaco normalmente em ensaios realizados em voluntários saudáveis. Posteriormente, em ensaios de Fase II, é testada a

eficácia terapêutica em doentes, avaliando-se o potencial da nova substância e posteriormente, em grupos suficientemente grandes é confirmada a eficácia com significância estatística, assim como a dose e o regime posológico ideais. A Fase III engloba ensaios de eficácia em grande escala, de forma a demonstrar que o medicamento é seguro, bem tolerado e eficaz. Normalmente, será necessário demonstrar eficácia absoluta (comparação com placebo) ou com a terapêutica *standard*, evidenciando as vantagens quantificáveis, designadamente:

- maior segurança,
- melhor tolerabilidade,
- maior eficácia,
- melhor adesão à terapêutica,
- maior custo-efetividade.

Por último, a Fase IV inclui estudos pós-comercialização e, portanto, pós-AIM, que enquadra a monitorização da segurança em grandes grupos de doentes, partindo do pressuposto que durante o desenvolvimento clínico não se garante que o perfil de segurança seja perfeitamente conhecido (Figura 7).



Figura 7 – Percepção do perfil de segurança do medicamento⁴

A realização de EC contribui diretamente para o conhecimento do perfil de segurança e eficácia do medicamento. No entanto, apenas a experiência de comercialização completa a evidência sobre a utilização do medicamento. Os estudos pré-clínicos e clínicos apresentam diversas limitações que dificultam a determinação adequada do balanço benefício-risco, designadamente por não existirem modelos farmacológicos para todas as doenças que sejam completamente preditivos da toxicidade no ser humano, pela dificuldade em detetar efeitos adversos raros e graves, face ao horizonte temporal dos estudos, a sua duração e homogeneidade das populações utilizadas. De uma forma geral, torna-se difícil que os estudos clínicos e pré-clínicos sejam adequadamente preditivos da utilização real sem comprometer a robustez e metodologia dos mesmos. Imagem adaptada do original disponível em <http://www.biomedicale.univ-paris5.fr/>

Autorização de introdução no mercado

Da concessão da AIM de um qualquer medicamento resultam vários documentos como o seu certificado, o RCM que se destina aos profissionais de saúde, o FI que se destina ao utente, assim como a rotulagem. Uma vez autorizado, o medicamento pode sofrer alterações aos termos de AIM ao longo do seu ciclo de vida, sendo responsabilidade do titular mantê-lo atualizado de acordo com a evolução técnica e científica. ^{67,71,72,75}

⁴ “The final test of the safety of a drug is in fact its release for general use.” - L.J.Witts, 1965.

Fabrico e distribuição

A IF na UE rege-se pelos mais elevados padrões de qualidade no desenvolvimento e fabrico de medicamentos, em parte devido às exigências regulamentares. Assim, são responsabilidades das autoridades regulamentares europeias licenciar as instalações destinadas ao fabrico de medicamentos e a verificação do cumprimento do disposto nas BPF. Da mesma forma, a garantia de qualidade e segurança deve também ser acautelada durante a fase de distribuição, pelo que as instalações e os responsáveis pela distribuição de medicamentos são licenciados por autoridades competentes, garantindo que os medicamentos não sejam contaminados, possuam os mais elevados níveis de qualidade, eficácia e segurança e sejam cumpridas as Boas Práticas de Distribuição (BPD).⁷¹

Prescrição e dispensa

A prescrição e dispensa de medicamentos dependem em parte da classificação dos MSRM e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Desta forma, MSRM são dispensados em farmácias e pelos farmacêuticos, mediante a apresentação de receita médica enquanto os MNSRM não carecem de receita médica e poderão ser adquiridos em estabelecimentos autorizados (Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e Farmácias). Neste sentido, é competência do Infarmed licenciar e controlar a aplicação das regras plasmadas nas Boas Práticas de Farmácia.⁷¹

Utilização, consumo e farmacovigilância

Nesta última fase do ciclo de vida do medicamento, importa avaliar de forma permanente e contínua as condições de acesso dos medicamentos ao mercado, compreendendo os fatores que determinam os diversos padrões de utilização. A Farmacovigilância constitui uma das componentes fundamentais no estudo da utilização do medicamento, operando através da:

- Recolha, identificação e gestão de dados sobre a segurança dos medicamentos (e.g. reações adversas medicamentosas);
- Análise e deteção de sinais⁵ (novos ou alteração do padrão de segurança);
- Decisão sobre questões de segurança;
- Adoção de medidas de proteção da saúde pública (e.g. ações regulamentares).

Desta forma, pretende-se monitorizar a segurança dos medicamentos, tomando medidas para reduzir riscos e aumentar benefícios dos medicamentos.^{24,70,71}

⁵ O relatório do *Council for International Organisations of Medical Sciences Working group VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance* (CIOMS, Geneva 2010) define sinal como “a informação que surge de uma ou múltiplas fontes (incluindo dados observacionais e experimentais), que sugerem uma potencial associação causal nova ou um novo aspeto de uma associação conhecida, entre uma intervenção e um evento ou entre um conjunto de eventos, sejam adversos ou benéficos, que se consideram suficientemente prováveis para justificarem uma ação comprovativa (judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action).”

3. USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

3.1 Definições e conceitos

Durante o século passado houve uma mudança de paradigma na avaliação de medicamentos, partindo de uma medicina baseada na experiência, para um sistema de regulação assente na medicina baseada na evidência. Quando a razão benefício-risco do medicamento é considerada positiva com base na evidência demonstrada no momento da aprovação, entende-se que, sempre que o medicamento é utilizado nas circunstâncias aprovadas e de acordo com o disposto na AIM, os benefícios da sua utilização superam os riscos associados. Nasce, assim, o *label* do medicamento.⁷⁶

No entanto, apesar das atuais exigências regulamentares e da necessidade de demonstração prévia de evidência de eficácia, segurança e qualidade, há medicamentos utilizados em circunstâncias que não as descritas na AIM e, por isso, fora do “*label*” ou em “*off-label*”. Trata-se de uma utilização intencional de determinado medicamento de forma não compatível com a dose, regime posológico, forma farmacêutica, via de administração, indicações terapêuticas e/ou população alvo, aprovadas para o mesmo (Tabela 4). Neste sentido, a utilização de um medicamento em pediatria, por exemplo, poderá justificar uma dose administrada diferente da dose aprovada. Tal como, substituir uma única toma por dia de um antivírico por duas, ainda que se a mantenha a mesma dose/dia, constitui uma alteração ao regime posológico aprovado para o qual existe evidência de eficácia e segurança. Também a inclusão da forma farmacêutica comprimido numa preparação para suspensão oral, ou a administração *per os* de soluções injetáveis, constituem casos de uso *off-label* de medicamentos. No entanto, os casos mais amplamente descritos na literatura dizem respeito à utilização de um medicamento fora das indicações terapêuticas aprovadas e/ou em populações ou subgrupos populacionais não estudados como, por exemplo, a prescrição de um beta-bloqueante receitado para a ansiedade.^{76–85}

Apesar da sua atualidade e relevância, a diretiva 2001/83/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano, não regulamenta a utilização *off-label*. No entanto, no anexo I da *guideline* relativa às *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) é especificado que o uso *off-label* diz respeito aos casos em que o medicamento é utilizado de forma intencional para fins terapêuticos, mas sem estar de acordo com o disposto na informação do produto. Contrariamente, na diretiva 2001/82/CE, relativa aos medicamentos veterinários, foi definido *off-label* (“Utilização não contemplada no resumo”) como: “qualquer utilização que não esteja em conformidade com o resumo das características do produto, nomeadamente o uso incorreto ou o abuso grave do medicamento”.^{61,86–89}

Muito embora o uso *off-label* de medicamentos (*off-label use*) seja a designação mais vulgarmente conhecida, outras são, por vezes, utilizadas como sinónimos, nomeadamente uso de medicamentos não autorizados (*unauthorised medicinal products*) ou uso de medicamentos não licenciados (*unlicensed medicinal products*).

Tabela 4 - Situações fora do âmbito de aprovação AIM

Dose	Redução de dose administrada em pediatria
Regime posológico	Para mesma dose diária efetuar diferentes tomas
Forma farmacêutica	Transformação de um comprimido em solução oral
Via de administração	Administração de soluções injetáveis para uso oral ou intratecal
Indicação terapêutica	Utilização de beta-bloqueante na ansiedade
População aprovada	Utilização de medicamentos não aprovados em pediatria

As diferentes práticas *off-label* podem distinguir-se de acordo com a sua relação com o disposto na AIM. Assim, na utilização *beyond label*, a prescrição poderá ser realizada para indicações não incluídas na AIM, como o tratamento de doenças de base fisiopatológica análogas às aprovadas (e.g. tratamento de doenças raras). Por outro lado, a prescrição *against label*, consiste na utilização de medicamentos em situações clínicas contraindicadas

na AIM. Tendo em conta que as populações especiais, como a as crianças, grávidas e idosos, não constam da população estudada nos EC, a utilização de medicamentos nestes grupos está fortemente sujeita a prescrição *against-label*.

As áreas terapêuticas que emergem na utilização *off-label* de medicamentos são naturalmente a pediatria, a ginecologia e obstetrícia, a infeciologia (sobretudo os doentes com infeção a Vírus da Imunodeficiência Humana - VIH) e a geriatria (Figura 8). Por razões diferentes, o uso *off-label* é também muito frequente em oncologia, pela multiplicidade de combinações de medicamentos utilizadas e pela gravidade (mortalidade) da doença. Por razões óbvias, a sua prescrição ocorre também com alguma frequência no caso das doenças raras. Para estes grupos, e dada a baixíssima incidência na população, não existe por parte da IF interesse na I&D de novos fármacos que correspondam a necessidades terapêuticas tão invulgares.^{76–85}

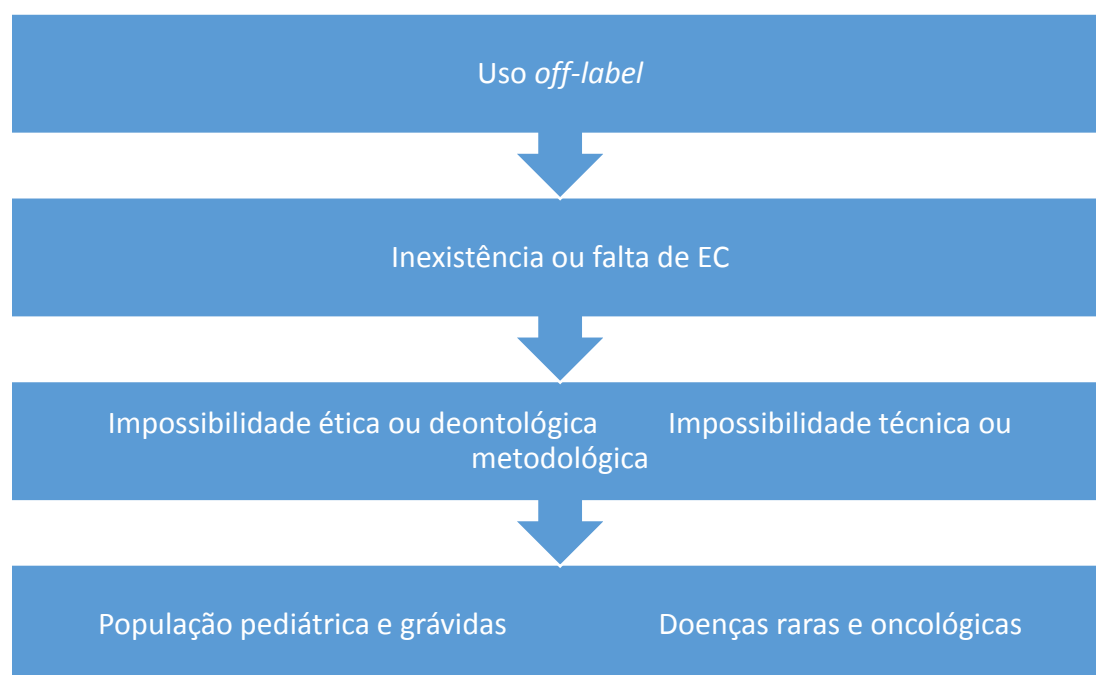


Figura 8 - Uso *off-label* em populações e doenças especiais

Por vezes o uso *off-label* é justificável clinicamente pelas características de certos grupos e subgrupos populacionais. Nestes existe evidência científica muito limitada sobre a utilização de medicamentos, tornando-se difícil estimar o seu balanço benefício-risco. A inexistência ou

a escassez de dados de segurança e eficácia resultam da impossibilidade ética e deontológica da realização de EC nestas populações. De forma diferente, encontram-se descritos casos que decorrem diretamente da natureza da doença em causa. A baixa incidência ou a multiplicidade de tratamentos traduz-se na dificuldade técnica e metodológica de realizar EC robustos, abrindo caminho à utilização *off-label* de medicamentos que, por vezes, constitui a única opção de tratamento disponível.

De suma importância é a distinção entre a utilização de medicamentos com AIM (mas sem aprovação para determinada dose, regime posológico, forma farmacêutica, via de administração, indicações terapêuticas e/ou população alvo), de medicamentos sem AIM, onde se inclui a utilização experimental de medicamentos em EC ou o uso compassivo. Na verdade, a utilização de medicamentos sem AIM aprovada, não se enquadra na definição de uso *off-label*, pelo simples facto de não haver uma aprovação legal para a sua utilização, ou seja, um *label*.^{90,91}

Atualmente, o corpo legislativo europeu descreve com clareza as circunstâncias em que a utilização de medicamentos fora do disposto da AIM, ou mesmo sem AIM, é considerada adequada, sendo limitada por razões de segurança a exceções muito concretas, designadamente:

- EC aprovados;
- Casos graves de risco para a saúde pública (e.g. bioterrorismo ou pandemias),
- Uso compassivo em doentes sem alternativa terapêutica - artigo 83 do Regulamento (CE) 726/2004,
- Uso compassivo em doentes sob supervisão médica, seja a pedido destes ou dos clínicos - artigo 5 da Diretiva (CE) 2001/83;
- Casos de autorizações condicionais - artigo 14(7) do Regulamento 726/2004;
- Por indicação do médico prescritor e com a concordância do doente - *off-label*.

No entanto, e apesar de a sua utilização ser por vezes considerada imprescindível e inevitável, o uso *off-label* de medicamentos não se encontra

adequadamente definido e descrito na legislação europeia, ainda que se entenda que o seu âmbito seja limitado. Assim, importa clarificar que o uso *off-label* de medicamentos não se enquadra na definição de uso compassivo de medicamentos. O uso compassivo é referido para medicamentos em desenvolvimento e não autorizados, aplicando-se a grupos de doentes crónicos que não poderão ser tratados satisfatoriamente com medicamentos já autorizados⁶. 61,66,82,86,92

3.2 Dados gerais de utilização

De acordo com um estudo de 2006, considerando os medicamentos habitualmente utilizados em clínica, cerca de 21% das prescrições corresponderam a situações de uso *off-label*, sendo que em populações especiais de doentes esta percentagem é bastante superior. Assim, estima-se que o uso *off-label* possa representar 7.5% a 40% das prescrições em adultos e até 90% em crianças hospitalizadas. No caso das doenças raras, o uso *off-label* de medicamentos representa muitas vezes a única alternativa, pelo que este poderá abranger cerca de 90% dos tratamentos efetuados. ^{78,93}

Em alguns dos estudos realizados neste âmbito, é referido que os grupos dos medicamentos antidepressivos, anticonvulsivantes e antipsicóticos sejam os mais frequentemente utilizados em *off-label*. Num estudo de 2003, consideraram-se os 3 fármacos mais utilizados de cada uma das 15 classes terapêuticas mais prevalentes na prescrição, verificando-se que o uso *off-label* constituiu cerca de 21% das prescrições. As taxas mais elevadas de uso *off-label* verificaram-se para os anticonvulsivantes (74%), antipsicóticos (60%) e antibióticos (41%). Posteriormente, num estudo realizado em 2006, observou-se que as prescrições *off-label* mais frequentes

⁶ Definição de uso compassivo tal como disposto no artigo 83º n.º 2 do Regulamento (CE) n.º 726/2004: “a disponibilização de um medicamento (...) por razões compassivas, a um grupo de doentes que sofram de uma doença crónica ou gravemente debilitante ou de uma doença considerada potencialmente mortal e que não possam ser satisfatoriamente tratados com um medicamento autorizado. O medicamento em causa deve ter sido sujeito a um pedido de autorização de introdução no mercado (...) ou estar a ser submetido a ensaios clínicos.”

correspondiam a medicamentos utilizados em cardiologia e à classe dos anticonvulsivantes (cerca de 46%). No entanto, em outras classes terapêuticas foi também bastante frequente, nomeadamente no que se refere aos antiasmáticos (42%), antialérgicos (34%), medicamentos utilizados em psiquiatria (31%) e antiulcerosos (30%).^{94,95}

Por fim, importa referir que num estudo que envolveu cerca de 150 milhões de prescrições nos EUA, concluiu-se que 73% das prescrições *off-label* tinham pouca ou nenhuma base científica, pelo que se pode considerar que apenas uma pequena parte destas prescrições represente uma escolha fundamentada em evidência científica.⁷⁸

3.3 Âmbito da utilização *off-label*

Efetivamente o uso *off-label* de medicamentos reveste-se de um carácter de exceção quando muitas vezes não existe uma alternativa clara e aprovada para corresponder a determinada necessidade terapêutica. Por esta razão, não constitui uma prática normal e apenas se considera social e clinicamente aceitável em situações muito específicas. Uma evidência clara desta natureza de exceção está relacionada com o facto do uso *off-label* não ser considerado um método satisfatório de tratamento em doenças raras, de acordo com o disposto no artigo 3(1)(b) do Regulamento (CE) n.º 141/2000 sobre medicamentos órfãos e na Comunicação da Comissão n.º 178/2.^{50,92,96}

Esta prática não é exclusiva de uma área terapêutica, não se limitando geograficamente a alguns países ou a determinadas regiões. Esta é uma questão global e internacional, encontrando-se largamente descrita e estudada principalmente em toda a Europa e América do Norte.^{76,80,95}

Curiosamente, não abrange apenas medicamentos, apesar de ser esse o âmbito deste trabalho. Efetivamente há evidência da utilização de dispositivos médicos para além do disposto da sua aprovação. Um exemplo desta prática são os *drug-eluting stents* (DES), limitados a indicações muito precisas e relacionadas com o diâmetro da artéria coronária. Deste facto

estimam-se que cerca de 60% sejam utilizados em *off-label*, estando associado a um maior risco de trombose e morte por enfarte do miocárdio quando comparado com o seu uso *on-label*.⁸²

Geralmente, o uso *off-label* de medicamentos poderá estar condicionado no tempo e no espaço, surgindo apenas num determinado momento do ciclo de vida do medicamento e dependendo de práticas clínicas regionais. A prescrição *off-label* de determinado medicamento na Europa poderá estar aprovada nos EUA, como o caso do fármaco bortezomib para o linfoma das células do manto, assim como o contrário se passa com o fármaco vinorelbina aprovado na Europa para o cancro de mama avançado, mas usado em *off-label* nos EUA.⁸¹

Tabela 5 – Fatores que motivam a utilização *off-label* de medicamentos

Medicamentos da mesma classe farmacológica poderão apresentar efeitos semelhantes para a mesma patologia	Utilização de uma estatina em prevenção primária quando apenas foi estudada em prevenção secundária
Extensão para quadros clínicos menos graves de terapêuticas estudadas em situações mais graves	Utilização de espironolactona em doentes com insuficiência cardíaca classe I e II NYHA, quando foi estudada em doentes classes III e IV
Alargamento para patologias clinicamente relacionadas	Utilização do antiasmático montelukaste na DPOC
Utilização em patologias com base fisiopatológicas análogas	Utilização do antidiabético metformina no síndrome metabólico
Tratamento de sintomas semelhantes aos das indicações aprovadas	Gabapentina em síndromes algicas não neuropáticas

Esta ferramenta terapêutica tem base legal se apoiada em evidência científica robusta. De facto, o uso *off-label* de medicamentos poderá ser motivado por vários fatores legítimos (Tabela 5). Assim, um medicamento aprovado poderá, por exemplo, nunca ter sido estudado para uma determinada população específica nos EC que suportam a aprovação da sua AIM, nomeadamente crianças, idosos e grávidas. De outra forma, situações limite, como uma doença terminal ou uma doença grave que ponha em risco a vida do doente, poderão conduzir à utilização de uma qualquer alternativa terapêutica lógica não aprovada, como o uso *off-label* de medicamentos. Por outro lado, dentro de uma classe terapêutica é comum a utilização *off-label* de

determinados medicamentos para indicações aprovadas apenas para algum(s) deles. Adicionalmente, se determinada condição assemelha-se patológica e fisiologicamente a outra, é também comum a utilização *off-label* de medicamentos aprovados apenas para uma delas, como por exemplo os casos da diabetes e o síndrome metabólico, ou doenças psiquiátricas como a ansiedade e stress pós-traumático. De facto, esta prática acompanha a necessidade médica de continuamente procurar tratamentos rápidos e eficazes sobretudo em áreas terapêuticas em que a individualidade do doente é um fator preponderante, como no caso da oncologia. A comunidade médica tende a fundamentar a sua prescrição em indicações terapêuticas descritas em protocolos e *guidelines* nacionais e internacionais baseados na bibliografia publicada, sendo que muitas destas indicações não foram estudas ou não foram avaliadas por autoridades regulamentares, pelo que a avaliação do seu benefício-risco poderá nunca ter sido efetivamente determinada. Por este motivo, a eficácia, segurança ou qualidade do medicamento poderá não estar em causa, sendo a utilização *off-label* uma prática médica legítima, de acordo com o princípio da beneficência, que faz parte do arsenal terapêutico disponível em medicina.⁷⁷

Importa ainda salientar que apesar de uso *off-label* de medicamentos contribuir diretamente para a inovação e progresso científico, levanta questões e coloca desafios permanentes aos vários intervenientes no sistema de saúde, nomeadamente os doentes.⁹⁴

3.4 Prescrição mais corrente

Um exemplo clássico da utilização *off-label* de um medicamento ocorreu durante largos anos com o beta-bloqueante propranolol. Para além do tremor essencial, o medicamento está também aprovado na profilaxia da enxaqueca, tratamento do feocromocitoma, controlo da hipertensão essencial e renal, tratamento da angina de peito, profilaxia a longo prazo após recuperação do enfarte agudo do miocárdio, controlo da maioria das arritmias cardíacas, adjuvante do tratamento da tirotoxicose e crises tirotóxicas. Apesar

de atualmente as indicações constarem do RCM, este medicamento foi utilizado durante muito tempo no controlo da ansiedade e da taquicardia ansiosa. Atualmente, o fármaco é também frequentemente utilizado por atiradores profissionais (tiro) e cirurgiões no controlo de tremores.⁸²

De forma semelhante, a utilização do metilfenidato na potenciação dos hábitos de estudo constitui um exemplo de uso *off-label* (Tabela 6). Considerando que a indicação terapêutica aprovada é Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção (PHDA), o medicamento tem também a capacidade de melhorar a concentração, tornando-se um popular estimulador da capacidade de estudo nos jovens. Esta utilização acarreta naturalmente riscos até porque este é um fármaco pertencente à classe das anfetaminas com possíveis efeitos secundários como enxaquecas, insónias, diminuição do apetite e convulsões.⁸²

Outro exemplo significativo diz respeito à utilização de antidepressivos tricíclicos para o tratamento de certos tipos de dor. Estes medicamentos aprovados para o tratamento de depressão têm sido cada vez menos utilizados por existirem atualmente alternativas mais seguras. No entanto, a prática clínica veio demonstrar que alguns destes medicamentos funcionam bastante bem em certos tipos de dor. Por outro lado, também o fármaco ansiolítico lorazepam é usualmente usado como antiemético no tratamento oncológico e administrado por via sublingual, constituindo duas situações não compatíveis com a AIM.⁹⁷

Um dos exemplos que recentemente tem suscitado mais polémica está relacionado com o uso *off-label* do medicamento Avastin® na degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI). Este medicamento, formulado para uma administração intravenosa (IV), apenas se encontra aprovado para o tratamento dos cancros colorectal, pulmões e mama. A sua utilização *off-label* obriga à diluição do produto destinado à administração intravítrea, aumentando assim o risco de erros de dosagem, infeção e contaminação no olho. No entanto, a sua prática *off-label* mantém-se, ainda que tenha sido entretanto aprovado um medicamento para a

degenerescência macular relacionada com a idade. Assim, aparentemente os únicos motivos que subsistem na sua utilização resumem-se ao seu menor custo.⁸²

Tabela 6 - Exemplos de utilizações *off-label*

Medicamento	Utilização <i>on-label</i>	Utilização <i>off-label</i>
Acetilcisteína	Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias, com hipersecreção brônquica	Prevenção da nefrotoxicidade por contraste ⁷⁷
Alendronato	Tratamento da osteoporose pós-menopáusia, redução do risco de ocorrerem fraturas vertebrais e da anca	Hipercalcemia relacionada com malignidade ⁷⁷
Aripiprazol	Tratamento esquizofrenia, tratamento e prevenção de episódio maníaco na perturbação bipolar	Doença de Alzheimer, demência ⁹⁸
Aspirina	Inibição da agregação plaquetária na angina de peito instável, enfarte agudo do miocárdio, profilaxia do reenfarte, após cirurgia vascular ou intervenções cirúrgicas, prevenção de acidentes isquêmicos transitórios e trombose cerebral ou dos vasos sanguíneos coronários, de trombose venosa e embolia pulmonar, profilaxia prolongada da enxaqueca	Antiagregação na fibrilhação auricular, Doença de Kawasaki ⁷⁷
Atenolol	Tratamento da hipertensão arterial, da angina de peito, controlo das arritmias cardíacas, enfarte do miocárdio: intervenção precoce na fase aguda e profilaxia a longo prazo após o enfarte.	Profilaxia da enxaqueca ⁷⁷
Azatioprina	Imunossupressor, tratamento da doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide grave, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite e polimiosite, hepatite crônica ativa autoimune, pênfigo vulgar, poliartrite nodosa, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopénica idiopática refratária crônica	Dermatite atópica, psoríase ⁷⁷
Bevacizumab	Carcinoma metastizado do cólon, reto, mama, carcinoma de células renais avançado e/ou metastizado, carcinoma do pulmão de não pequenas células, irresecável, avançado, metastizado ou recidivado, carcinoma epitelial do ovário, da trompa de Falópio, carcinoma peritoneal	Degenerescência macular relacionada com a idade ⁹⁸
Citalopram	Tratamento da depressão numa fase inicial e prevenção da recaída/recorrência, perturbações de pânico, com ou sem fobia de grandes espaços	Alcoolismo, fibromialgia, síndrome do colón irritável, ludomania, gaguez ⁷⁷
Eritromicina	Infeções do trato respiratório, gastrointestinal, geniturinário, endocardite	Gastroparesia ⁷⁷
Fluoxetina	Episódios depressivos major, perturbação obsessivo-compulsiva, bulimia nervosa	Neuropatia diabética, fibromialgia, afrontamentos, ejaculação precoce ⁷⁷
Furosemida (nebulizada)	Tratamento de edemas devidos a cardiopatias e hepatopatias, edemas de origem renal, por queimaduras, insuficiência cardíaca aguda, edema pulmonar, crises hipertensivas, diurese forçada em intoxicações	Dispneia ⁷⁷
Gabapentina	Epilepsia, crises parciais com ou sem generalização secundária, dor neuropática periférica, neuropatia diabética dolorosa e nevralgia pós-herpética	Doença bipolar, diabetes, fibromialgia, enxaqueca, soluços, afrontamentos, síndrome das pernas inquietas ⁷⁷
Indometacina	Artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, osteoartrite, doença degenerativa da anca, espondilite anquilosante, artrite gotosa aguda, afeções músculo-esqueléticas agudas, lumbago, febre, inflamação, dor, trismo e edema secundários, dor e outros sintomas da dismenorrea primária.	Encerramento farmacológico do canal arterial persistente ⁷⁷
Isoflurano	Anestesia geral	Convulsão, estado de mal epilético, contração uterina intraoperatória, asma ⁷⁷

Lidocaína	Anestesia local e superficial	Nevralgia pós-herpética, lombalgia, dor muscular ^{77,98}
Linezolid	Pneumonia nosocomial, pneumonia adquirida na comunidade, Infecções complicadas da pele e tecidos moles	Endocardite infecciosa ⁷⁷
Lorazepam	Tratamento da ansiedade, insônia devida à ansiedade, quando a doença é grave e não cede a medidas terapêuticas não medicamentosas, é incapacitante ou o indivíduo está sujeito a angústia extrema	Antiemético no tratamento do cancro por via sublingual ⁹⁷
Metilfenidato	Perturbação de Hiperatividade com Déficit de Atenção	Melhoria da atenção e concentração em estudantes ⁸²
Metformina	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2	Síndrome do ovário poliquístico ⁹⁹
Modafinil	Tratamento da sonolência excessiva associada a narcolepsia com ou sem cataplexia,	Aumento da atenção ⁹⁸
Montelukaste	Asma e profilaxia da asma em que a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício	DPOC ⁹⁹
Omeprazol	Tratamento e prevenção de recidiva de úlceras duodenais e gástricas para erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> associado a doença de úlcera péptica, relacionadas com a toma de AINEs (Anti-inflamatórios não-esteroides), tratamento e manutenção após cura da esofagite de refluxo, tratamento sintomático da doença de refluxo gastroesofágico e síndrome de Zollinger-Ellison	Laringite relacionada com o refluxo ⁷⁷
Petidina	Dor moderada a intensa nomeadamente em neoplasias, enfarte do miocárdio e cirurgia, tratamento da dor da cólica biliar e renal, redução da ansiedade associada à dor	Tremores pós-anestésicos ⁷⁷
Propofol	Indução e manutenção de anestesia geral, sedação para procedimentos de diagnóstico e cirúrgicos, isoladamente ou em associação com anestesia local ou regional, sedação de doentes ventilados	Hipertensão intracraniana, náusea pós-operatória ⁷⁷
Rituximab	Linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, artrite reumatoide, granulomatose com poliangite e poliangite microscópica	Purpura trombocitopénica idiopática, macroglobulinemia de Waldenström ⁷⁷
Salbutamol	Broncospasmo crónico, asma aguda	Hipercaliemia, tosse crónica ^{77,98}
Sildenafil	Disfunção sexual/erétil (sexo masculino)	Disfunção sexual em mulheres ⁷⁷
Sildenafil, Verdenafil, Tadalafil	Disfunção erétil	Aumento da performance sexual em indivíduos sem disfunção erétil ⁹⁸
Sulfato de magnésio	Tratamento da carência de magnésio quando a via oral é inapropriada devido a perturbações da absorção, alcoolismo crónico, desnutrição, diarreia grave ou em doentes com nutrição parental total	Trabalho de parto prematuro ⁷⁷
Tacrolimus	Profilaxia da rejeição do transplante alogénico de fígado ou rim em recetores adultos, tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossupressores	Doenças autoimunes ⁹⁹
Topiramato	Crises parciais com ou sem generalização secundária e crises tónico-clónicas primárias generalizadas, crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, profilaxia da enxaqueca	Depressão, dor neuropática ⁹⁸
Trazodona	Depressão	Insónia ⁷⁷

3.5 Pediatria

Tal como já foi referido anteriormente, a utilização *off-label* é relativamente frequente em certos grupos populacionais, como as crianças. Nos EUA, cerca de 50-75% dos medicamentos utilizados em pediatria não foram avaliados adequadamente no grupo etário em que são utilizados. Na UE, a situação é semelhante, conforme ilustra um estudo realizado na Holanda, no qual 92% das crianças hospitalizadas foram tratadas com um ou mais medicamentos não aprovados em Pediatria. De facto, em janeiro de 2011 a EMA publicou um relatório afirmando que 45-60% dos medicamentos prescritos em crianças são utilizados em *off-label*, sendo que as maiores percentagens são relativas a crianças muito jovens ou em crianças em estado muito grave.^{79,100}

Num outro estudo, estimou-se que cerca de 79% das crianças com alta hospitalar tomaram pelo menos um medicamento em *off-label*, sendo que nas urgências pediátricas o seu uso estimou-se em cerca de 26%. Por sua vez, na Alemanha, da lista de medicamentos essenciais da OMS, cerca de 30% dos medicamentos de 17 grupos terapêuticos estão contraindicados em crianças.^{76–78}

Em 2003 foram analisados as utilizações *off-label* no tratamento de várias neoplasias em crianças no Reino Unido, sendo que destas mais de metade correspondiam a leucemias linfoblásticas agudas. Dos estudos publicados, poderá estimar-se que entre um terço das prescrições de quimioterapia em crianças sejam em *off-label*. Um caso paradigmático deste tipo de prescrição de medicamentos antineoplásicos está relacionado com a utilização da carboplatina que se encontra contraindicada em pediatria, ainda que mais de 200 estudos da sua utilização em crianças tenham sido publicados, assim como mais de 40 estudos de farmacocinética (Tabela 7). Se quase metade das crianças com cancro foram tratadas com carboplatina nestes casos, então claramente que o *labeling* não se limita a refletir a evidência científica nem a segui-la.^{76,81}

Tabela 7 - Exemplos de situações *off-label* em pediatria

Medicamento	Tipo de <i>off-label</i>	Utilização <i>on-label</i>	Utilização <i>off-label</i>
Dinoprostona	Indicação terapêutica	Agente ocitócico (indução do trabalho de parto)	Encerramento farmacológico do canal arterial persistente ¹⁰¹
Desmopressina (nasal)	Indicação terapêutica	Tratamento da diabetes insípida de origem central, teste de capacidade de concentração renal	Enurese noturna ⁷⁷
Salbutamol (nebulizado)	Dose	Em adultos até 40 mg/dia. Em crianças não deve exceder 1 ml/dose (20 mg/dia)	Em crianças administração até 60 mg/dia ¹⁰¹
Diazepam (solução retal)	Idade	Utilização a partir 1 ano de idade	Utilizado fora do limite de idade aprovado ¹⁰¹
Fluticasona (inalador)	Idade	Utilização a partir dos 4 anos de idade	Utilizado fora do limite de idade aprovado ¹⁰¹
Adrenalina (nebulizada)	Via de administração	Via intravenosa	Via inalatória no tratamento da Laringotraqueobronquite ¹⁰¹
Cloreto de potássio 15% (injetável)	Via de administração	Via intravenosa	Via oral ¹⁰¹
Lorazepam (injetável)	Via de administração	Via intravenosa	Administração retal no tratamento do estado de mal epilético ¹⁰¹
Carboplatina	Contraindicação	Não existem dados suficientes disponíveis para suportar uma recomendação de dose na população pediátrica	Utilizado em crianças ⁷⁶
Atenolol, metoprolol	Contraindicação	Não existe experiência pediátrica, por isso, o fármaco não deve ser prescrito a crianças	Hipertensão em crianças ⁷⁷
Paroxetina	Contraindicação	Os ensaios clínicos controlados revelaram que a paroxetina está associada a um risco aumentado de comportamento suicida e hostilidade, pelo que a paroxetina não deverá ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes, a eficácia não foi adequadamente demonstrada nestes ensaios	Depressão em crianças ⁹⁹

3.6 Oncologia

O uso *off-label* tem também um papel crucial e indispensável em oncologia. As classes de fármacos em oncologia foram aprovadas para indicações muito específicas com objetivos terapêuticos muito precisos. O fármaco gemcitabina foi inicialmente aprovado para o cancro pancreático progressivo, enquanto o paclitaxel e topotecano foram aprovados como segunda linha no tratamento do cancro do ovário. Uma vez no mercado o número de indicações aumenta, sendo que atualmente o fármaco paclitaxel está aprovado no tratamento do cancro do ovário, mama, sarcoma de Kaposi e cancro do pulmão de não pequenas células. Da mesma forma, o fármaco gemcitabina está também aprovado para o cancro do pulmão de não pequenas células e o topotecano para o cancro das células pequenas do pulmão. No entanto, estes fármacos são também utilizados de forma mais alargada, sem aprovação em outras neoplasias.⁷⁶

Em 2002, observou-se que 7% do total de prescrições correspondiam a utilizações *off-label*, principalmente no tratamento do cancro da próstata refratário à hormonoterapia, cancro da mama metastizado, cancro da bexiga e cancro do ovário. A utilização mais frequente correspondia ao tratamento da cancro da próstata refratário à hormonoterapia com docetaxel (19.5%) e a utilização da oxaliplatina com fluorouracilo para o tratamento do cancro da mama metastizado pré-tratado (14%). Por outro lado, os fármacos mais frequentemente utilizados em *off-label* eram o docetaxel (29%), oxaliplatina (24%), fludarabina (8%), e carboplatina (8% (Tabela 8). No entanto, nas neoplasias mais frequentes (cancros da mama e colorectal) apenas 2% dos tratamentos utilizava terapêutica não indicada.^{81,102}

A percentagem de uso *off-label* em oncologia será difícil de estimar. No entanto, a *American Society for Clinical Oncology* (ASCO) e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) estimam que mais de 50% dos tratamentos efetuados correspondem a utilizações *off-label*.⁹⁵

Tabela 8 - Exemplos de situações *off-label* em oncologia

Medicamento	Tipo de <i>off-label</i>	Utilização <i>on-label</i>	Utilização <i>off-label</i>
Oxaliplatina	Tipo ou subtipo de cancro	Cancro colorectal	Cancro da mama ⁸¹
Trastuzumab	Tipo ou subtipo de cancro	Cancro da mama ERBB2-positivo	Cancro da mama ERBB2-negativo ⁸¹
Doxorrubicina lipossômica peguilada	Tipo ou subtipo de cancro	Cancro da mama metastizado em doentes com risco cardiovascular	Cancro da mama metastizado em doentes sem risco cardiovascular ⁸¹
Carboplatina	Dose	400 mg/m ²	Doses elevadas em quimioterapias “intensas” ⁸¹
Trastuzumab	Dose	Dose ajustada ao peso	Dose fixa ⁸¹
Raltitrexedo	Associação de medicamentos aprovados em monoterapia	Monoterapia no cancro colorectal avançado	Combinação com irinotecano no cancro colorectal metastizado ⁸¹
Trastuzumab	Associação de medicamentos aprovados em monoterapia	Monoterapia no tratamento do cancro da mama metastizado previamente tratado	Com quimioterapia no cancro da mama metastizado previamente tratado ⁸¹
Bevacizumab	Monoterapia com medicamento aprovado em combinação	Em combinação no cancro colorectal metastizado	Monoterapia no cancro colorectal metastizado ⁸¹
Trastuzumab	Tipo de associação	Combinação com paclitaxel ou docetaxel no cancro da mama metastizado não tratado	Combinação com vinorelbina no cancro da mama metastizado não tratado ⁸¹
Paclitaxel	Regime posológico	Cada 3 semanas	Todas as semanas ⁸¹
Docetaxel	Regime posológico	Cada 3 semanas	Todas as semanas ⁸¹
Trastuzumab	Duração de tratamento	Tratamento até à progressão da doença	Tratamento para além da progressão da doença ⁸¹
Cisplatina	Via de administração	Intravenosa	Intraperitoneal ⁸¹
Alemtuzumab	Via de administração	Intravenosa	Subcutânea ⁸¹
Irinotecano	Curso da doença	Cancro colorectal avançado ou metastizado	Terapêutica adjuvante em estádios mais precoces ⁸¹

4. ATUALIDADE E CONTROVÉRSIA DA UTILIZAÇÃO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS

Considerando que o uso *off-label* “conheceu um lugar-comum” em certas áreas terapêuticas, o seu interesse atual reside nos desafios que coloca à regulação do medicamento e a áreas com impacto direto, designadamente:

- O acesso à inovação científica;
- A demonstração prévia de evidência de eficácia, segurança e qualidade;
- A bioética e os conflitos de interesse entre os diversos *players* na área do medicamento;
- A avaliação do benefício-risco;
- A introdução do fator económico nas tomadas de decisão em saúde.

Não obstante, dos casos anteriormente descritos em áreas específicas como a pediatria e oncologia, a prescrição *off-label* faz também parte da prática clínica em doenças prevalentes e crónicas como, por exemplo, a utilização de beta-bloqueantes na insuficiência cardíaca congestiva, cuja prática se iniciou antes da aprovação da sua utilização.⁹⁸

Inequivocamente, esta prática permite descobrir novos efeitos farmacológicos e, assim, impulsionar o progresso científico. Por outro lado, não existe uma avaliação formal do benefício-risco desta utilização *off-label* e, por isso, não é conhecido o perfil de segurança da sua utilização nem os riscos associados.^{86,91}

No entanto, nos últimos anos têm emergido alguns casos controversos que se descrevem em torno de um ciclo vicioso de conflito de interesses: quem paga, quem consome e quem decide. Os reguladores e entidades financiadoras que compartilham o custo dos medicamentos procuram cada vez mais inteirar-se da adequabilidade dos medicamentos prescritos com

especial atenção ao fator económico, minimizando orçamentos deficitários e reduzindo gastos. Por outro lado, os médicos reivindicam a sua liberdade de prescrição de forma a procurar responder às necessidades terapêuticas que surgem da sua prática clínica, justificando assim uma prática que, por vezes, carece de evidência científica. Não podemos também deixar de salientar a IF que procura maximizar lucros e rentabilizar o investimento em I&D, encarando o alargamento da utilização dos seus medicamentos a outras áreas como uma oportunidade de mercado. Por fim, os doentes, consumidores e a sociedade em geral, esperam que os medicamentos sejam acessíveis, de qualidade, seguros, eficazes e que a sua avaliação seja baseada em evidência técnica e científica.^{82,99}

4.1 A visão dos doentes

Em 2012 foi publicado um relatório promovido pela *Irish Patients' Association* (IPA), considerando a crescente preocupação dos doentes em torno da segurança da utilização de medicamentos. Fizeram parte deste estudo 150 associações de doentes de vários países europeus que representam cerca de 1 milhão de doentes de várias áreas clínicas. A análise incidiu sobre o entendimento de doentes sobre práticas de prescrição quando a segurança e eficácia da utilização de medicamentos ainda não foi estabelecida. Neste estudo, definiu-se uso *off-label* como a utilização de medicamentos em indicações não aprovadas por uma autoridade regulamentar. Os resultados indicaram que a maior parte dos doentes (cerca de 69%) considera esta prática uma componente importante e necessária na prática médica, especialmente quando as alternativas terapêuticas escasseiam, como no caso das doenças raras. No entanto, 90% dos inquiridos referiram que os doentes têm o direito a um consentimento informado (CI) quando lhes é prescrito um medicamento nestas condições, ainda que nem sempre lhes seja efetivamente transmitido que este está a ser utilizado em indicações não aprovadas. Neste âmbito, menos de metade dos doentes (42%) refere ter sido devidamente informado de potenciais efeitos

secundários da utilização *off-label* de medicamentos, sendo que 23% presenciaram mesmo esses efeitos. Por outro lado, a maior parte dos doentes (72%) indica que deveria haver uma harmonização regulamentar robusta desta prática, ao nível nacional, e 65% ao nível europeu.¹⁰³

4.2 As preocupações dos reguladores

Um exemplo da atualidade e pertinência deste tema surgiu em 2010 durante a presidência belga do Conselho da UE, em que foi reconhecida, ao nível europeu, a importância do uso *off-label*, num relatório publicado sobre inovação e medicamentos. Estávamos perante matéria em que faltava efetivamente coordenação e harmonização entre Estados-Membros. Neste sentido, a nova diretiva da Farmacovigilância (Diretiva n.º 2010/84/UE) procurou incluir este tema na revisão da legislação, estabelecendo mecanismos de forma a melhorar a recolha de dados, gestão e comunicação de reações adversas, incluindo casos de uso *off-label* de medicamentos. Também a definição da expressão “reação adversa” foi alterada *“por forma a garantir que não se limite a cobrir os efeitos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo.”* Por outro lado, esta diretiva oferece também uma nova redação do artigo 116 da Diretiva n.º 2001/83/CE: *“As autoridades competentes suspendem, revogam ou alteram uma autorização de introdução no mercado caso se considere que o medicamento é nocivo, ou que falta o efeito terapêutico, ou que a relação risco-benefício não é favorável ou que o medicamento não tem a composição quantitativa e qualitativa declarada”*, sendo que na redação anterior estes efeitos eram referidos quando *“o medicamento é nocivo nas condições normais de emprego”*. Assim, é reconhecido que uso *off-label* faz parte da prática médica e os seus efeitos constituem um fator importante na ponderação da manutenção da AIM de um medicamento.^{61,69,82,104}

A importância do uso *off-label* de medicamentos foi também reconhecida no *Roadmap to 2015*, adotado em 2010 pela EMA. Assim, uma das áreas definidas como estratégicas centra-se na otimização da segurança e uso racional dos medicamentos, reconhecendo o uso *off-label* como parte deste objetivo, pretendendo-se desta forma:

- Minimizar os riscos inerentes da utilização de medicamentos,
- Explorar a possibilidade de extrapolar o balanço benefício-risco de determinado EC de um medicamento concreto para determinada indicação terapêutica, para uma população bem definida na vida real,
- Reforçar a importância das reações adversas resultantes do uso *off-label* de medicamentos,
- Adotar medidas de minimização do risco da utilização de medicamentos,
- Promover a investigação e monitorização de *outcomes* de utilização de medicamentos pós-AIM.¹⁰⁵

4.3 Promoção do uso *off-label* pelas agências reguladoras

De uma forma direta ou indireta, a utilização *off-label* tem sido justificada e encorajada com base no argumento económico. Poderá ser tomado como exemplo, o caso do Ministério Finlandês dos Assuntos Sociais e Saúde que justificou o uso de Avastin® (Bevacizumab) no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade, em detrimento do medicamento Lucentis®, mais caro e com indicação aprovada para esta patologia. Neste caso, importa referir que pelo facto do medicamento Avastin® poder ser reutilizado em várias administrações, alguns problemas de segurança poderão advir desta utilização. Por outro lado, estas decisões baseadas em medidas de restrição orçamental não são compatíveis com os argumentos dos tribunais europeus que têm confirmado que o primado da proteção da saúde pública deve sobrepor-se às questões económicas.⁹²

Em 2010 o diretor executivo da EMA à data, Thomas Lönngren⁷, expressou publicamente as suas preocupações com as avaliações económicas efetuadas por vários agentes reguladores de saúde, designadamente o britânico *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Este órgão incentivou o uso do medicamento Avastin[®] em indicações terapêuticas não autorizadas, tendo mesmo incluído este fármaco como comparador no âmbito de um estudo fármaco-económico do Ozurdex[®] (implante intravítreo de dexametasona), para o tratamento do edema macular após oclusão do ramo da veia central da retina. O NICE referiu também ser legítimo efetuar uma avaliação económica de custo-efetividade para o Avastin[®] na degenerescência macular relacionada com a idade, ainda que este medicamento não tenha sido aprovado para tal. ^{81,82,92,106–108}

Efetivamente as autoridades regulamentares nacionais não estão autorizadas a “alargar” o âmbito do uso *off-label*. De facto, os Estados-Membros têm o dever de cooperação na implementação da legislação europeia, pelo que não poderão ser tomadas decisões que enfraqueçam ou a tornem ineficaz. Desta forma, poderá emergir um conflito de interesse entre autoridades/agências com responsabilidades de regulação do medicamento e outras com responsabilidade na avaliação económica e comparticipação.

^{82,92}

Contrariamente, a *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA) tomou posição sobre este assunto, não considerando adequado que os organismos europeus de saúde promovam o uso de medicamentos em indicações não aprovadas, por poder comprometer a segurança do doente, criar incerteza sobre em quem recai a responsabilidade da utilização *off-label*, gerar desequilíbrios na regulação de medicamentos (dois pesos e duas medidas⁸) e desincentivar a investigação clínica. Assim, a decisão de prescrever um medicamento em *off-label* deverá

⁷ “For a Member State to encourage the use of a pharmaceutical for an indication for which it is not licensed, would be a breach of EU legislation” Thomas Lönngren.

⁸ De facto, as agências encontram-se numa situação frágil ao promoverem, de forma direta ou indireta, o uso *off-label* de medicamentos, quando pela lei europeia os titulares de AIM estão proibidos de o fazer.

recair no médico, de acordo com as necessidades terapêuticas do doente e com o seu consentimento. Considerando que esta prática é apenas aceitável em casos muito concretos e bem definidos, as empresas farmacêuticas e entidades reguladoras de saúde devem abster-se de a promover.¹⁰⁶

Por fim, importa também referir que algumas associações médicas têm justificado frequentemente o uso *off-label* de medicamentos com base em questões económicas. Neste sentido, em 2011, o *UK General Medical Council* afirmou ser apropriado para os médicos prescreverem medicamentos para utilizações *off-label* se o medicamento for mais barato que o substituto e havendo uma justificação clínica adequada.^{100,103,109,110}

4.4 Promoção do uso *off-label* pela indústria farmacêutica

Um outro lado controverso do uso *off-label* de medicamentos corresponde à sua promoção por parte da IF junto da comunidade médica. Assim, são conhecidos casos de promoção de indicações terapêuticas não aprovadas, tal como formas farmacêuticas, doses e regimes posológicos não compatíveis com o aprovado em sede de AIM. Desta forma, importa esclarecer que a promoção do uso *off-label* é uma prática proibida e bastante regulada, tanto na UE como nos EUA. As estratégias de promoção e informação (ou *marketing*) pouco fundamentadas potenciam os riscos associados a esta utilização. No entanto, torna-se difícil estabelecer um equilíbrio entre o direito à informação do público e dos profissionais de saúde e a promoção do uso *off-label* de medicamentos, pelo que facilmente se entende que diferentes interesses emergem em conflito direto.¹¹¹

Na UE a promoção de utilizações *off-label* é claramente proibida, de acordo com o definido no artigo 87 da Diretiva 2001/83/CE, que determina que qualquer objeto de publicidade de um medicamento deve ser compatível com o disposto no RCM e, assim, com a AIM. Desta forma, a publicidade “*deve fomentar a utilização racional dos medicamentos, apresentando-os de modo objetivo e sem exagerar nas suas propriedades*” e sem ser enganosa. No

entanto, a mera disseminação de informação não constitui qualquer ato ilegal, ou seja, a publicidade contempla “*qualquer ação de informação, de prospeção ou de incentivo destinada a promover a prescrição, o fornecimento, ou a venda ou o consumo de medicamentos*”, não contemplando “*a correspondência, eventualmente acompanhada de qualquer documento não publicitário, necessária para dar resposta a uma pergunta específica sobre determinado medicamento*”, de acordo com o disposto no artigo 86 da Diretiva 2001/83/CE. Naturalmente que as fronteiras que definem a publicidade e a informação sobre medicamentos são claramente ténues e frágeis.⁶¹

Por sua vez, nos EUA foram publicadas *guidelines* que permitem às empresas farmacêuticas e aos seus representantes, nomeadamente os delegados de informação médica, divulgar informação completa, precisa e fidedigna aos profissionais de saúde, como artigos científicos de revistas (*peer-reviewed journals*) com informação sobre utilizações distintas das aprovadas. A publicitação deste tipo de informação sobre utilizações *off-label* continua a não ser permitida junto dos doentes e do público em geral, considerando-se que o interesse público poderá ser melhor servido apenas com a disseminação junto dos profissionais de saúde.⁸²

A alegação de certas indicações terapêuticas e o *marketing* da sua utilização *off-label* têm sido umas das razões para os maiores processos judiciais contra a IF. Ainda que não seja permitido às empresas promover diretamente o uso *off-label* de medicamentos, estas encontram-se autorizadas a responder a questões concretas de profissionais de saúde e assim, distribuir informação científica sobre as mesmas. Desta forma, a troca e disponibilização de informação aos profissionais de saúde deverá ser realizada por pessoal tecnicamente qualificado e não por delegados de informação médica.⁷⁷

Apesar da legislação existente sobre a promoção do uso *off-label* de medicamentos, várias ações judiciais foram tomadas contra algumas empresas, gerando indemnizações absolutamente milionárias (Tabela 9). Assim, em 2012 a empresa Glaxo-SmithKline foi condenada a pagar cerca de

3 mil milhões de dólares pelo *marketing* da utilização *off-label*, nomeadamente na utilização dos fármacos paroxetina em crianças e do bupropiom na perda de peso, assim como pela ausência de notificação de informação de segurança relativa ao fármaco rosiglitazona. Por sua vez, também a Abbott aceitou pagar uma multa de 1.6 mil milhões de dólares pela promoção do uso *off-label* do ácido valpróico; a Eli Lilly, uma multa de 1.4 mil milhões de dólares pelo *marketing* da utilização da olanzapina na demência; em 2009, a Pfizer pagou 2.3 mil milhões de dólares pelo processo judicial relativo ao *marketing* do uso *off-label* de quatro dos seus medicamentos. À data foi o maior processo de fraude na saúde e a maior multa de sempre alguma vez cobrada em qualquer processo judicial. ^{82,93,95,112}

Uma das fraudes mais mediáticas no setor farmacêutico foi o caso do Neurotin® (gabapentina). O medicamento apenas estava autorizado para o alívio da dor neuropática e nevralgias. No entanto, na prática este medicamento era prescrito por psiquiatras em várias utilizações *off-label*, como a doença bipolar, a doença de Lou Gehrig, convulsões provocadas pela abstinência de álcool e drogas, PHDA. O grupo Pfizer (Pfizer/Warner-Lambert/Parke-Davis) foi condenado pela promoção de falsas alegações terapêuticas e suborno a médicos, declarando-se culpado e pagando cerca de 430 milhões de dólares de multa. ^{82,93,95,112}

Em 2010, a AstraZeneca anunciou o pagamento de 520 milhões de dólares, na sequência do processo judicial relacionado com o *marketing* da utilização *off-label* do seu medicamento Seroquel® (quetiapina). O medicamento foi promovido ilegalmente nos estados de agressividade, doença de Alzheimer, ansiedade, PHDA, demência, depressão, distúrbio do stress pós-traumático e insónia. Adicionalmente, foi provado que a empresa recrutava médicos como oradores em formações e congressos, de forma a promover a utilização *off-label* baseando-se em artigos científicos de estudos dos quais supostamente seriam autores, mas que não seriam da sua autoria. De forma semelhante, a empresa Allergan aceitou também o pagamento de uma multa decorrente de um processo judicial em que foi acusada de *marketing* da utilização *off-label* da toxina botulínica (Botox®) no tratamento

da enxaqueca, espasticidade e paralisia cerebral, na perspectiva de maximizar os lucros com o seu medicamento. Em 2010, a empresa Forest Pharmaceuticals aceitou o pagamento de uma multa de 313 milhões de dólares pela condenação da promoção do uso *off-label* do medicamento citalopram (Celexa®) e escitalopram (Lexapro®) no tratamento da depressão em crianças e adolescentes. A empresa foi também acusada de providenciar informação pouco precisa sobre estudos de eficácia do fármaco citalopram em adolescentes, ignorando os resultados negativos de um estudo europeu contemporâneo àquele que era apresentado como base do uso *off-label*.

82,93,95,112

Tabela 9 - Fraudes relacionadas com a promoção do uso *off-label*

Medicamento	Empresa	Coima*	Ano
Neurotin®	Pfizer/Warner-Lambert	430 M	2004
Evista®	Eli Lilly	36 M	2005
Serostim®	Serono	704 M	2005
Actimmune®	Intermune	36.8 M	2006
Temodar® / Intron A® / K-Dur® / Claritin RediTabs®	Schering-Plough	435 M	2006
Trisenox®	Cell Therapeutics	10.6 M	2007
Xyrem®	Jazz Pharmaceuticals	20 M	2007
Actiq® / Fentora® / Gabitril® / Provigil®	Cephalon	425 M	2007
Abilify®	Bristol-Myers Squibb	515 M	2007
Oxycontin®	Purdue Pharma	601 M	2007
Loprox®	Medicis Pharmaceutical	9.8 M	2007
Zyprexa®	Eli Lilly	1 400 M	2009
Bextra® / Geodon® / Zyvox® / Lyrica®	Pfizer	2 300 M	2009
Zyprexa®	Eli Lilly	96.8 M	2009
Vários	Forest Pharmaceuticals	313 M	2010
Trileptal®	Novartis	423 M	2010
Seroquel®	AstraZeneca	520 M	2010
Botox®	Allergan	600 M	2010
Depakote®	Abbott Laboratories	1 500 M	2012
Avandia® / Wellbutrin® / Paxil®	GlaxoSmithKline	3 000 M	2012
Aranesp®	Amgen	762 M	2012

* M = milhões de dólares

4.5 Iniciativas regulamentares

Na Bélgica, o *National Council of the Medical Association* pronunciou-se sobre a prescrição *off-label* de medicamentos, considerando que esta pode ser justificada com base no melhor interesse do doente, ou seja, se essa for considerada a melhor alternativa terapêutica. Para tal acontecer deverá existir uma base científica robusta dos resultados esperados. O médico deverá informar convenientemente o doente dos benefícios e riscos do tratamento e obter o consentimento do doente. Desta forma, a responsabilidade da utilização *off-label* reside apenas no médico.⁸²

Por sua vez, a Holanda, de acordo com o *Medicines Act*, apenas permite o uso *off-label* de medicamentos se este estiver contemplado em protocolos clínicos bem definidos. Efetivamente a *Medicines Evaluation Board* (MEB) e *Dutch Healthcare Inspectorate* (IGZ) têm desenvolvido *guidelines* no sentido de distinguir a forma correta de utilização *off-label* de medicamentos. Esta pressupõe a existência de evidência robusta na sua utilização, a adequada informação dos benefícios e riscos ao doente e a avaliação da utilização pela MEB.⁸²

Medidas adicionais têm sido também propostas em França, devido a imposições de segurança que poderão determinar recomendações temporárias (*“Temporary Recommendations for Use”*), supervisionando a prescrição de determinados medicamentos, cujas indicações terapêuticas ainda não foram aprovadas.¹¹³

Em Portugal, no seguimento da necessidade de frequentemente responder sobre quais as condições a que deve obedecer a utilização *off-label*, como é exemplo a terapêutica a utilizar no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade e da retinopatia com maculopatia exsudativa, o Infarmed reitera que apenas “as indicações terapêuticas constantes no RCM foram objeto de apreciação e aprovação por parte destas entidades e refletem os dados apresentados aquando do processo de avaliação do medicamento.” Desta forma, a responsabilidade nesta utilização reside inteiramente no médico prescritor. A regulação desta

prática é, no entanto, passível de se realizar nas comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética, de cada instituição.^{114,115}

Em suma, um dos maiores desafios de uma agência reguladora consiste em definir o equilíbrio ideal entre um rápido acesso ao mercado de medicamentos com novas indicações terapêuticas e a correta avaliação do seu benefício-risco, ainda que, por vezes, estes careçam de informação completa. No entanto, o uso *off-label* de medicamentos coloca também desafios concretos e problemáticos aos profissionais de saúde e doentes.⁸¹

5. O IMPACTO DA UTILIZAÇÃO *OFF-LABEL*

5.1 A evidência científica

Apesar de muitos prescritores se guiarem pela informação aprovada para o produto, nomeadamente o RCM, a informação mais atualizada e a evidência mais recente na utilização de medicamentos nem sempre se encontra refletida na sua AIM, pelo que a utilização *off-label* e a prescrição baseada na evidência poderão constituir a escolha terapêutica mais acertada. Esta situação justifica-se considerando que parte da evidência da utilização de medicamentos advém da experiência de comercialização (pós-AIM) e a informação do produto, por vezes, não ser atualizada de imediato. No entanto, importa referir que nem sempre a utilização *off-label* assenta numa evidência robusta que a justifique. De acordo, com um estudo promovido nos EUA recorrendo aos dados de cerca de 150 milhões de prescrições, estimou-se que 73% das situações de utilização *off-label* de medicamentos carecem de base científica robusta. De facto, enquanto o acesso de medicamentos ao mercado é altamente regulado, nomeadamente através da obtenção de AIM, as regras e práticas de prescrição são efetivamente menos claras e padronizadas.^{78,82}

Importa esclarecer que a utilização de medicamentos cuja eficácia e segurança seja desconhecida ou improvável, assim como a passividade na sua permissão, ameaça gravemente as bases do sistema regulamentar do medicamento e pode constituir um problema de saúde pública. O problema ainda se agravará mais se, na origem desta utilização *off-label* com falta de evidência técnica e científica estiver a intervenção e influência da IF no ato médico. Para além dos problemas de saúde pública que daí possam advir é a relação médico-doente que é posta em causa, a credibilidade da IF e a desacreditação das autoridades reguladoras do medicamento.¹¹²

Como resultado da generalização da utilização *off-label* de medicamentos, diferentes consequências negativas poderão surgir, designadamente hipotecar as expectativas dos cidadãos no acesso a

medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, desincentivar a I&D da IF na pesquisa de novas indicações terapêuticas através de EC e desencorajar a prática médica baseada na evidência.⁹⁹

De salientar que nem sempre a evidência é suficiente para regular o uso *off-label*. Um caso paradigmático disso mesmo está relacionado com a utilização *off-label* do medicamento NovoSeven®, fator VIIa recombinante, aprovado no tratamento de episódios hemorrágicos e na prevenção de hemorragias em cirurgia ou em procedimentos invasivos em doentes hemofílicos. No entanto, estudos pós-comercialização demonstraram um aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais graves (e.g. enfarte do miocárdio, enfarte cerebral, isquemia cerebral, oclusão da artéria cerebral) em diferentes quadros clínicos. Apesar de a FDA ter adicionado um *black-box warning* no *labeling* do medicamento contribuindo para uma utilização mais racional do medicamento, a sua utilização *off-label* deve-se à potência do fármaco no tratamento de quaisquer episódios hemorrágicos. De facto, em 2008 a sua utilização *off-label* nos EUA estimou-se em cerca de 97% de todas as prescrições do medicamento, ainda que existam no mercado outros fármacos mais seguros e mais baratos. Ainda que os riscos associados à utilização *off-label* do fator VIIa recombinante (rFVIIa) sejam sobejamente conhecidos na prática clínica, esta é de alguma forma generalizada, levantando questões sobre se a evidência científica poderá ser suficiente para regular esta prática.¹¹⁶

Considerando a importância dos seguros de saúde no acesso a cuidados de saúde no sistema americano, têm sido desenvolvidas iniciativas que permitem a comparticipação de certas utilizações *off-label*, sobretudo na área da oncologia. Neste sentido, a regulação e autorização da comparticipação de utilizações *off-label* carece atualmente da revisão bibliográfica relativa à evidência existente sobre determinada utilização em quatro compêndios oficiais: Micromedex®, *Clinical Pharmacology*, American Hospital Formulary Service (AHFS) *Drug Information* e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Ainda que este não seja objetivo principal destes compêndios, o seu contributo na área da demonstração de

evidência do uso *off-label* tem sido sobejamente reconhecido (Tabela 10).

117,118

Tabela 10 - Resumo do parecer clínico da AHFS sobre a utilização *off-label* do bevacizumab com quimioterapia no tratamento do cancro da mama metastizado previamente tratado com quimioterapia

Combinação de fármacos	Bevacizumab com quimioterapia
Uso <i>off-label</i>	Tratamento do cancro da mama metastizado previamente tratado com 1 ou 2 dos regimes de quimioterapia
Crítérios de revisão	Resultados clínicos de ensaios que demonstrem a diferença (melhoria) nos resultados (<i>progression-free survival</i>) quando comparados com um padrão razoável de tratamento
Grau de evidência	Nível 2 (robustez moderada)
Robustez dos End Point(s)	<i>Progression-free survival</i> (sobrevivência sem progressão da doença)
Grau de recomendação	Não se encontra completamente estabelecido (ambiguidade)
Sumário	Análise da eficácia e segurança do tratamento com bevacizumab no tratamento do cancro da mama metastizado previamente tratado com quimioterapia a partir de vários ensaios aleatorizados
Votação da primeira ronda	Proposta de nível de evidência: 4 votos para nível 2 (robustez moderada), 1 voto para nível 3 (baixa robustez). Grau de recomendação: 1 voto para opção razoável (opção de tratamento aceitável), 2 votos para opção não totalmente demonstrada (contraditória) e 2 votos para opção não recomendada (inaceitável)
Votação da ronda de consenso	Nível de evidência proposto: nível 2 (robustez moderada). Grau de recomendação proposto: opção não totalmente demonstrada (contraditória). Recomendação: A utilização <i>off-label</i> não está totalmente demonstrada devido aos níveis de contradição na evidência encontrada
Participantes	Membros do <i>staff</i> técnico do AHFS para edição elaboração da recomendação e especialistas em oncologia do AHFS para revisão bibliográfica e votação
Conflito de interesses	Não foram identificados
Data da publicação	23/08/2012

Na avaliação da evidência de uma determinada utilização, as conclusões do parecer deverão refletir o consenso gerado da discussão entre os peritos. Inicialmente, importa caracterizar o medicamento (ou a combinação de medicamentos), a utilização *off-label*, a doença e a população alvo. Assim, esta descrição deverá oferecer a base para a interpretação dos estudos identificados, das votações e comentários dos peritos. Desta forma, o nível de evidência encontrado deverá ser pontuado com base na robustez dos estudos clínicos e dos respetivos *end-points* dos estudos. Por fim, o grau de recomendação deverá refletir a interpretação final da avaliação do uso *off-label* por parte dos peritos, apoiando ou não a sua utilização. Adaptação do original disponível em http://www.ahfsdruginformation.com/off_label/tables/bevacizumab_previous.pdf.

Estes compêndios são reconhecidos como fontes idóneas de informação na área da farmacologia e toxicologia, auxiliando a prática da medicina baseada na evidência. Oferecem um contributo para o uso racional do medicamento através da revisão da evidência científica da segurança e eficácia da utilização de medicamentos, incluindo o seu uso *off-label*. Desta extensa análise sistemática e atualizada da bibliografia existente sobre utilizações terapêuticas resulta a identificação e avaliação de indicações *off-label* de medicamentos a partir de fontes bibliográficas primárias (*peer-reviewed journals*), *labeling* aprovado pelas agências reguladoras e outras fontes de informação consideradas relevantes, designadamente dados obtidos em EC aleatorizados e controlados (preferencialmente publicados em revistas científicas), meta-análises, revisões sistemáticas (e.g. Cochrane), estudos de custo-efetividade e custo-benefício e *guidelines* terapêuticas. A avaliação da evidência de determinada utilização *off-label* poderá ocorrer a pedido individual, através de uma sugestão de inclusão da informação no compêndio, sendo classificada por níveis (Tabela 11) e avaliada por um painel de peritos que posteriormente recomendam ou não a sua inclusão nas respetivas bases de dados (Tabela 12).^{117,119–124}

Na ausência de compêndios oficiais, as agências do medicamento a um nível nacional ou as comissões nos hospitais, como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT,) poderão desempenhar um papel importante na supervisão, decisão e revisão da literatura sobre a evidência do uso *off-label*, pronunciando-se em concreto sobre determinadas utilizações consideradas clinicamente relevantes.¹¹⁶

Nível 1 - Elevada robustez

- A evidência consiste em pelo menos um ensaio clínico aleatorizado e com dupla ocultação, sem limitações metodológicas relevantes. Caso haja mais do que um estudo clínico realizado os seus resultados deverão ser consistentes e coerentes com os restantes.
- A evidência consiste numa meta-análise de ensaios cujos resultados são consistentes e coerentes entre si.
- A evidência que consiste apenas em estudos sem ocultação ou com ocultação simples que atinjam os seus objetivos e *end-points* poderão ser considerados como nível 1 de evidência em alguns casos de doenças neoplásicas.

Nível 2 - Moderada robustez

- A evidência consiste em pelo menos um ensaio clínico aleatorizado sem ocultação ou com ocultação simples.
- A evidência consiste em pelo menos um ensaio clínico não aleatorizado sem ocultação ou com ocultação simples.
- A evidência consiste numa meta-análise de ensaios clínicos controlados, aleatorizados com resultados heterogêneos, caso a razão destas diferenças seja adequadamente discutida.
- A evidência consiste em pelo menos um ensaio clínico controlado e aleatorizado, mas com limitações metodológicas importantes.
- A evidência dos resultados de ensaios clínicos é inconsistente.
- A evidência que consiste apenas em ensaios clínicos não aleatorizados e sem ocultação poderão ser considerados como nível 2 de evidência em casos de doenças neoplásicas, doenças raras em que as alternativas terapêuticas são limitadas.

Nível 3 - Baixa robustez

- A evidência consiste em estudos observacionais, **case reports**, ou **case series**, podendo incluir ensaios clínicos aleatorizados, mas com inúmeras deficiências ou limitações.

Nível 4 - Opinião/ experiência

- A evidência consiste no consenso de painéis de peritos ou da sua avaliação individual e/ou comentários.

Tabela 11 - Níveis de evidência da AHFS

O processo de codificação da evidência sobre a utilização *off-label* pretende resumir a análise da revisão da bibliografia existente. O processo de classificação do nível de evidência pretende aplicar os princípios de Fletcher e Sackett, (*American College of Chest Physicians*), assim como *guidelines* de autoridades para avaliação de EC e os princípios da medicina baseada na evidência.

Recomendado

- O medicamento deve ser usado, é recomendado/indicado, ou é útil/efetivo/benéfico na maior parte dos casos.
- Aceitável

Opção razoável

- O medicamento é adequado em certas circunstâncias, podendo ser útil/efetivo/benéfico, ou recomendado ou indicando com grande probabilidade.
- Aceitável com possíveis condicionantes.

Não está totalmente estabelecido

- Utilidade e/ou efetividade é desconhecida, pouco clara, incerta, ou não está bem estabelecida relativamente ao padrão de tratamento.
- Benefício/risco pouco claro, evidência ambígua, dados e/ou experiência inadequada

Não recomendado

- O medicamento é considerado inadequado, obsoleto, ou não comprovado, não recomendado, não está indicado, ou o seu benefício-risco não é útil, ou pode ser prejudicial.
- Inaceitável

Tabela 12 - Graus de recomendação de utilização da AHFS

A publicação do relatório e conclusões da avaliação da utilização *off-label* refletem o consenso encontrado entre os diversos membros. Por sua vez, a decisão é revista periodicamente e atualizada caso exista informação relevante entretanto publicada.

5.2 Os riscos de segurança

Ainda que a prescrição *off-label* possa ser considerada clinicamente relevante e apropriada, por vezes a sua utilização implica maiores riscos de segurança. De facto, riscos adicionais pelo aumento da frequência e gravidade das reações adversas poderão decorrer de uma generalização da utilização do medicamento.⁹³

No caso da pediatria, estes problemas poderão agravar-se ainda mais, considerando que a evidência provém de estudos em adultos. Geralmente, a utilização de medicamentos em populações pediátricas é frequentemente baseada em extrapolações de doses ou em modificações das formulações

para adultos. Desvaloriza-se assim as diferenças fisiológicas designadamente, a enorme variação de peso desde o nascimento até aos 18 anos, bem como as diferenças no desenvolvimento dos sistemas de metabolização e excreção de medicamentos, correndo-se o risco de submeter estas populações aos riscos de uma possível eficácia não comprovada ou de efeitos adversos não avaliados. Neste sentido e de acordo com a informação disponibilizada pela EMA, foram notificadas desde dezembro de 2001, 820 suspeitas de reações adversas graves em crianças como resultado da utilização *off-label* de medicamentos, sendo que 130 destas reações foram fatais. ^{78,79,125}

O uso *off-label* levanta importantes questões de segurança, sobretudo nos casos em que a sua utilização é generalizada e o seu balanço benefício-risco não foi previamente determinado, como foram os casos dos medicamentos Vioxx[®] e Mediator[®] e atualmente o Avastin[®]. No caso do medicamento Vioxx[®] (rofecoxib), os riscos associados à sua utilização apenas foram identificados com a generalização da utilização do medicamento em subgrupos populacionais não aprovados e, por vezes, contraindicados, em que os benefícios não superavam os riscos, conduzindo à retirada do medicamento pelo aumento do risco cardiovascular. ^{99,113,126}

Em França, o medicamento Mediator[®], benfluorex, aprovado no tratamento da diabetes e hiperlipidemia mas, no entanto, prescrito regularmente em *off-label* para a perda de peso em doentes não diabéticos, revelou-se fatal provocando vários casos de valvulopatia. Da mesma forma, o risco relativo de hospitalização por doença cardiovascular estimou-se 3 vezes maior em doentes tratados com este medicamento. Este caso constitui também um exemplo, da forma como a utilização *off-label* generalizada de um medicamento pode pôr em causa a sua relação benefício-risco determinando a sua retirada do mercado. Pensa-se que o medicamento tenha vitimado entre 500 a 2000 doentes durante 33 anos de comercialização. ^{113,126,127}

Relativamente ao uso de Avastin[®] na degenerescência macular relacionada com idade, entre 2007 e 2009 foram identificados *clusters* de

reações adversas na Austrália, Áustria, Alemanha, Canadá e Portugal, incluindo a perda total de visão, após administração do medicamento. Foram também publicados estudos que referem um maior risco de acidente vascular cerebral mas cuja evidência ainda não é totalmente conhecida.^{92,95,100,128}

Tal como descrito anteriormente, a Diretiva 2010/84/UE, de 15 de dezembro, permite às autoridades competentes suspender, revogar ou alterar uma AIM caso se considere que o medicamento seja nocivo ou que a relação benefício-risco não seja favorável, mesmo por questões fora do âmbito de aprovação. Nesta avaliação deverá ser considerada a experiência de utilização do medicamento, incluindo as consequências de uma utilização *off-label*. Da mesma forma, a clarificação do conceito de “reação adversa” reforça a importância de avaliar as utilizações fora dos termos da AIM. Também do ponto de vista da saúde pública, existiu a necessidade de completar os dados disponíveis no momento da AIM com dados suplementares sobre a segurança e, em certos casos, sobre a eficácia dos medicamentos autorizados. Por conseguinte, as autoridades competentes poderão impor aos titulares de AIM a realização de estudos sobre a segurança e a eficácia, respetivamente PASS (*post-authorisation safety studies*) e PAES (*post-authorisation efficacy studies*). Estes poderão ser requeridos no momento da concessão da AIM, constituindo uma condição de AIM ou numa fase posterior. Assim, o âmbito dos estudos PASS é alargado de forma a introduzir a utilização *off-label* do medicamento, contrariamente aos estudos PAES em que não foi prevista a sua inclusão.^{69,86,89}

Paralelamente, surgiu também a necessidade de clarificar as responsabilidades que incumbem aos titulares AIM no que respeita à farmacovigilância dos medicamentos autorizados. Ficam estes obrigados à monitorização e acompanhamento da segurança dos seus medicamentos, comunicando às autoridades todas as alterações que possam refletir-se na AIM. As responsabilidades do titular da AIM deverão incluir a prestação de todas as informações disponíveis, nomeadamente os resultados de EC ou de outros estudos, bem como a notificação de qualquer utilização do medicamento fora dos termos da AIM. Por sua vez, a notificação espontânea

continua a assentar no papel desempenhado pelos profissionais de saúde, mas agora também com o contributo dos doentes na comunicação de suspeitas de reações adversas a medicamentos.^{69,86,89}

É deste modo reconhecido através de GVP a importância do conhecimento da utilização *off-label* na caracterização do perfil de segurança dos medicamentos. Assim, na elaboração de um plano de gestão de risco deverá ser tido em conta o uso intencional do medicamento não compatível com o disposto na AIM. Neste sentido, a notificação de suspeitas de reações adversas e os respetivos relatórios ao incluírem informação relativa ao uso *off-label* evidenciam que esta prática constitui um novo parâmetro na determinação do balanço benefício-risco do medicamento.^{86,88,89,129,130}

5.3 Direitos de propriedade intelectual

A inovação científica baseia-se na procura de novas soluções técnicas a partir da execução de atividades de I&D. Assim, o conhecimento desempenha um papel determinante no processo de inovação, através da educação, da promoção do acesso à informação e da divulgação de resultados e tecnologias disponíveis. Desta forma, os direitos de Propriedade Intelectual (PI), e em especial as patentes, surgem como forma de proteger e premiar os esforços de inovação. Neste âmbito, os direitos de PI que englobam os Direitos de Autor e a Propriedade Industrial (e nesta as Patentes de Invenção) pretendem proteger as diversas formas de criação intelectual, fundamentando-se na necessidade de remunerar o esforço criativo e incentivar essa mesma criação.¹³¹

Os direitos que resultam da concessão de uma patente conferem ao seu titular a exclusividade de exploração, fabrico, oferta, armazenamento, comercialização ou importação do objeto da patente. Assim, o titular reserva-se no direito de impedir que terceiros conduzam qualquer uma das atividades anteriormente descritas sem a sua autorização, no território a que se refere o direito durante o período de vigência da patente (normalmente 20 anos). No entanto, o facto do sistema de patentes disponibilizar ao público a descrição

da invenção, permite a disseminação do conhecimento técnico-científico que, de outra forma, poderia ficar confinado ao segredo da empresa detentora da invenção. Neste sentido, o sistema de patentes estabelece um compromisso entre os interesses do detentor da invenção, a quem é cedido o monopólio do mercado da sua invenção, e os interesses do público em geral, que assim obtém conhecimento científico.¹³²

Efetivamente, o Direito Industrial constitui o único instrumento que permite transformar a inovação numa vantagem estratégica. No entanto, o facto de uma molécula já não se encontrar protegida por patente, não significa que outros aspetos do medicamento não se encontrem protegidos. De uma forma geral, uma patente pode conferir diferentes tipos de proteção:

- produto, que podem abranger a forma base de uma molécula, um sal, um isómero ou enantiómero, ou um estado cristalino;
- método de uso, que protegem aplicações clínicas do produto;
- composição farmacêutica, que podem proteger uma composição farmacêutica específica ou mecanismo de libertação do fármaco como um comprimido de libertação prolongada;
- de processo, que protegem o método de produção do fármaco.¹³³

Adicionalmente, a IF dispõe ainda de uma particularidade no âmbito da PI que lhe é exclusiva – o Certificado Complementar de Proteção (CCP) – que não sendo uma extensão à validade da primeira patente do produto, confere ao detentor da patente uma extensão ao monopólio de mercado. O CCP é conferido no seguimento da aprovação de uma nova indicação terapêutica para um medicamento com AIM e poderá estender a sua exclusividade de mercado até 5 anos, se nenhum outro medicamento essencialmente similar tiver sido aprovado entretanto.^{134,135}

Desta forma, se um medicamento estiver protegido por patente poderá ainda ser atrativo ao ponto de se promover a investigação de novas indicações terapêuticas e, assim, aumentar a sua exclusividade de mercado. Um exemplo disso mesmo está relacionado com a falta de interesse demonstrada

no potencial terapêutico do fármaco dicloroacetato (DCA) que revelou capacidade de redução do tamanho dos tumores em ratos. Considerando que o DCA já foi estudado no tratamento da acidose láctica em humanos, tendo demonstrado evidência de segurança na sua utilização, poder-se-ia justificar a realização de menos estudos pré-clínicos e iniciar com maior brevidade os estudos clínicos. No entanto, o facto de o fármaco não possuir uma patente válida relativiza o potencial interesse de qualquer grande empresa farmacêutica capaz de investir na realização de EC (Tabela 13). Ainda que seja possível a uma empresa realizar estes ensaios e, assim, requerer a aprovação de uma nova indicação terapêutica para um medicamento sem patente válida, apenas será possível patentear o método de uso. Assim, dificilmente seria possível impedir a utilização de medicamentos genéricos na indicação patenteada. Outro exemplo substantivo é o caso da cisplatina, cujas indicações terapêuticas aprovadas não refletem minimamente a sua utilização na prática clínica. De facto, a utilização *off-label* de alguns medicamentos sem patente válida reflete esta falta de interesse na I&D, por ausência de efetiva proteção da inovação. Assim, o investimento em I&D de medicamentos para outras indicações terapêuticas que não aquelas que constavam da aprovação da AIM poderá ser premiada com extensão da sua patente e, assim, também, o período de exclusividade de mercado. ^{118,136,137}

Para medicamentos cuja patente base tenha expirado, mas que no entanto tenham novas indicações aprovadas e, por isso, patenteadas, poderão encontrar a concorrência de medicamentos genéricos, ainda que estes não possam apresentar as novas indicações terapêuticas. Nestes casos é comum a utilização *off-label* generalizada de medicamentos genéricos nas novas indicações terapêuticas, como resultado da falta de controlo efetivo dos direitos de PI. ¹⁰⁹

A polémica em torno do caso dos medicamentos Avastin® e Lucentis® representa o paradigma da subversão completa do sistema de proteção da inovação farmacêutica. A promoção e utilização *off-label* generalizada do medicamento Avastin® em detrimento do Lucentis® tem um impacto direto na garantia de um sistema de proteção da inovação sólido e eficiente. Está em

causa a proteção da I&D para este último e a premiação da inovação farmacêutica que comporta. Por outro lado, a tomada de posição de algumas instituições, como o NICE e o *General Medical Council* (GMC), desincentiva a utilização normal e expectável do único medicamento aprovado para esta indicação.¹⁰⁹

De facto, é notória a dificuldade dos reguladores em criar um equilíbrio adequado entre a promoção do acesso a medicamentos custo-efetivos e o incentivo da inovação farmacêutica que prevê nas patentes e na exclusividade de mercado a recuperação do investimento realizado em I&D. Se, por um lado, as empresas concorrentes de um medicamento inovador poderão tentar de alguma forma subverter o sistema de patentes promovendo a utilização *off-label* do seu medicamento, por outro, as empresas detentoras do medicamento inovador procurarão criar barreiras à entrada de medicamentos genéricos no mercado.¹⁰⁹

Tabela 13 – Justificação para a utilização *off-label* de acordo com o atual sistema de proteção da inovação farmacêutica

Falta de interesse na I&D de fármacos sem patente válida (e.g. DCA e carboplatina)

Ineficácia do controlo e aplicação dos direitos de PI (e.g. Avastin® vs. Lucentis®)

Sistema de proteção orientado para a inovação e pouco eficaz na fase de desenvolvimento (e.g. medicamentos inovadores com segundas indicações vs. medicamentos genéricos)

5.4 A inovação farmacêutica

O interesse da IF reside na maximização do retorno financeiro resultado do investimento em I&D de novos medicamentos. Desta forma, qualquer decisão de alteração do *label* do medicamento, incluindo novas indicações terapêuticas, implica a previsão dos ganhos estimados. Por isso, algumas áreas da medicina ficam à margem do interesse de estudos clínicos. Por outro lado, estima-se que os EC realizados de acordo com as BPC possam custar entre 5-10 milhões de euros, representando um elevado investimento nos casos de doenças raras ou noutras menos frequentes – uma

neoplasia em pediatria poderá representar menos de 1% de todas doenças oncológicas.^{76,86}

Neste sentido, a necessidade de responder a necessidades terapêuticas pode ser um catalisador de inovação através da liberdade de prescrição médica. Face ao desinteresse da IF no estudo de determinada indicação *off-label* e à impossibilidade regulamentar de a poder avaliar, os profissionais de saúde, designadamente os médicos, poderão encontrar nesta prática uma solução para os doentes, mas também um possível benefício profissional. Efetivamente, muitas descobertas de indicações terapêuticas resultam da tentativa e erro da prática médica, existindo um potencial de inovação inerente à prática do uso *off-label* de medicamentos. Esta prática permite de alguma forma aos clínicos inovar e potencialmente gerar novas descobertas^{9, 93,116}

No entanto, poderá ser posto em causa todo o sistema regulamentar do medicamento, baseado na demonstração prévia à comercialização da eficácia, segurança e qualidade, assim como desencorajar a IF na I&D contínuo de novos fármacos e novas indicações terapêuticas.⁹⁹

Se por um lado, o objeto de investigação poderá ser comum tanto em EC como na utilização *off-label*, por outro, coloca-se a questão se nesta última exigir-se-ão as garantias e medidas de proteção dos participantes (doentes) semelhantes às preconizadas em EC, designadamente a necessidade de obtenção de uma autorização prévia da autoridade competente e um parecer favorável de uma Comissão de Ética. Assim, o entendimento geral sugere a distinção, por vezes ténue, entre investigação e tratamento, pelo que o elemento diferenciador poderá residir no objetivo clínico, ou seja, se a principal intenção for a de beneficiar o doente, a intervenção será terapêutica; contudo; se a intenção for apenas para testar uma hipótese e obter um conhecimento generalizável, a intervenção será antes considerada como

⁹ Nos anos 50 o médico Jacob Sheskin, em Israel, prescreveu o fármaco talidomida como hipnótico a um doente que demonstrou melhorias significativas da sua doença, revelando o potencial antiinflamatório do medicamento. Atualmente nos EUA o fármaco encontra-se aprovado no tratamento da lepra desde 1998.

investigação. No entanto, esta diferenciação avoluma ainda mais as dificuldades em distinguir o uso *off-label* de outras práticas clínicas legítimas, isto porque a utilização de um medicamento fora do disposto da AIM poderá ter subjacente diferentes objetivos.¹¹⁴

5.5 Fronteiras éticas e responsabilidades

Tal como anteriormente já foi descrito, diferentes agentes ou *players* participam no processo de regulação do medicamento, incluindo no caso da utilização *off-label* de medicamentos. Este levanta questões fundamentais ao nível dos conflitos de interesse entre os diversos intervenientes da área do medicamento. A sociedade em geral pretende que sejam providenciados os recursos financeiros necessários para garantir o acesso generalizado ao medicamento enquanto os doentes esperam que seja garantida a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos que utilizam.

Sabemos que os profissionais de saúde procuram aplicar o melhor tratamento possível aos seus doentes, designadamente os médicos através da garantia de liberdade de prescrição. Assim, o uso *off-label* de medicamentos reflete a necessidade e o esforço dos profissionais de saúde corresponderem às necessidades terapêuticas dos doentes. Também estes e as suas famílias poderão estar na origem da utilização *off-label* resultado da disseminação de informação pelos meios de comunicação, requerendo ou pressionando na decisão de utilização *off-label*. Assim, novas descobertas decorrentes da utilização *off-label* de medicamentos poderão trazer contributos importantes para o *standard of care* à margem do processo regulamentar normal de aprovação. A ciência e prática médica estão em constante mutação e o seu rápido desenvolvimento cria desafios e oportunidades aos profissionais de saúde, mas dificulta o seu acompanhamento pelas autoridades regulamentares.^{76,82,116} Não esqueçamos no entanto, que o Sistema Regulamentar Europeu do Medicamento foi idealizado com base numa avaliação da evidência da utilização de um medicamento, o que poderá não ser compatível com seu o

uso *off-label*, por não existir um conhecimento efetivo da relação benefício-risco.^{76,77,79,86}

Estamos igualmente conscientes da pretensão dos sistemas financiadores (públicos ou privados) em prevenir défices ou derrapagens orçamentais como resultado na inovação farmacológica, podendo encarar a utilização *off-label* de medicamentos de um forma cética (se houver incerteza sobre os seus benefícios) ou até promove-lo (se for possível diminuir custos).

Temos ainda as agências reguladoras, cuja função pretende garantir a proteção da saúde pública e o adequado acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos de qualidade, seguros e eficazes, através do exercício de regulação e supervisão do setor do medicamento. O Estado, como órgão máximo da política de saúde, tem igualmente um papel preponderante. No entanto, as considerações orçamentais não devem conduzir as autoridades regulamentares a comprometer a integridade do sistema regulamentar que pretende garantir os mais elevados padrões de proteção da saúde pública através da obrigatoriedade de uma autorização prévia à comercialização do medicamento. Neste sentido, os tribunais comunitários têm repetidamente emitido considerações sobre o predomínio dos princípios da proteção da saúde pública sobre quaisquer preocupações económicas e financeiras, enfatizando a soberania do desígnio da proteção da saúde pública¹⁰. Assim, entende-se que quaisquer autoridades ou agências nacionais devem abster-se de tomar medidas que possam encorajar a utilização *off-label* de certos medicamentos meramente por questões económicas. Estas possíveis medidas alargam o âmbito da utilização *off-label* que, por princípio, deverá ter um carácter de exceção.^{76,86,89,92}

Por fim, a IF centra a sua atividade na disponibilização de medicamentos que constituam uma melhoria da qualidade de vida das populações, promovendo a descoberta de novos medicamentos e respondendo a necessidades clínicas. Da defesa dos seus interesses resulta

¹⁰ Tal como citado no artigo 152(1) EC “a high level of human health protection shall be ensured in the definition and implementation of all Community policies and activities.”

a procura da rentabilização dos investimentos realizados, sobretudo em I&D, a reivindicação de um sistema de aprovação dos medicamentos célere e eficiente, a proteção dos direitos de propriedade industrial, o *empowerment* do doente (destinatário da sua atividade) e a partilha e preservação do património científico.^{76,82}

Um pouco à margem deste conflito encontram-se os atos administrativos que levam à concessão de uma AIM para um medicamento para o qual foi demonstrado um benefício claro para determinada população, respondendo adequadamente às expectativas legítimas da IF, profissionais de saúde e doentes. Assim, são ténues as fronteiras entre a demora na aprovação de novos medicamentos resultado de uma avaliação técnico-científica robusta e a sua rápida disponibilização para acesso à inovação terapêutica, sem permitir a captura do regulador por interesses externos. Não é possível, porém, realizar ensaios para todas as indicações terapêuticas e/ou populações alvo, seja pela dificuldade em recrutar doentes, como no caso das doenças raras, seja pela gravidade da doença e multiplicidade dos seus tratamentos, como no caso da oncologia. Assim, a expectativa de poder fornecer dados robustos de evidência em determinadas áreas terapêuticas de baixa incidência populacional poderá constituir uma ilusão. Desta forma, poderá ser necessário trabalhar com níveis de evidência mais baixos e com dados estatisticamente menos robustos. No entanto, na ausência de uma avaliação regulamentar prévia, como no caso da utilização *off-label* de medicamentos, as autoridades são reféns das suas próprias competências e atribuições.^{76,82,86}

Do exposto, parece-nos que o conflito de interesses no que diz respeito à utilização *off-label* de medicamentos resulta sobretudo da impossibilidade ou incapacidade de realizar a passagem do *off-label* a *on-label*, ou seja, na dificuldade que existe na incorporação, por exemplo, de indicações terapêuticas no *label* do medicamento e, por isso, na sua AIM. Por outro lado, em determinadas áreas terapêuticas como a pediatria, colocam-se dificuldades na realização de EC, tornando o desenvolvimento de medicamentos pouco apetecível para a IF. Considerando este facto, o

propósito da regulação do medicamento poderá não estar a ser cumprido, no caso da pediatria.^{76,77,79,86}

Liberdade de prescrição médica vs. autonomia do doente

Tal como já foi evidenciado anteriormente, os médicos gozam de liberdade de prescrição, ou seja, se determinado medicamento está no mercado será não só possível ao médico prescreve-lo para as suas indicações terapêuticas aprovadas, como para outras que considere relevantes para as necessidades terapêuticas do doente. Desta forma, o uso *off-label* decorre naturalmente da liberdade de prescrição médica, fazendo parte do arsenal terapêutico disponível. Não obstante, esta liberdade de prescrição médica, como decisão individual que é, deverá ser tomada considerando o melhor interesse do doente, determinando o melhor tratamento possível e de acordo com o seu CI.^{76,82}

Uma vez que a legislação europeia não regula diretamente o uso *off-label*, as autoridades regulamentares também nunca estiveram autorizadas a intervir nesta prática. Esta falta de regulação impediu a clarificação da necessidade de obtenção do CI que agora constitui um direito europeu a que os Estados-Membros estão obrigados a defender. Assim, o CI faz parte do novo paradigma da relação entre médico e doente, refletindo a transformação da relação hierárquica existente, em que o médico detinha todo o poder de decisão e o doente desempenhava um papel passivo, para uma relação mais moderna e horizontal, em que o doente é agora ator, exercendo os seus direitos básicos em conjunto com o médico. Neste sentido, o CI afigura-se especialmente importante no caso da utilização *off-label*, considerando que os potenciais riscos e benefícios nem sempre são completamente conhecidos. De facto, o CI pretende assegurar que a prática clínica não atrepele os

princípios éticos de respeito pela autonomia e vulnerabilidade, ou seja, no respeito pela dignidade humana do doente¹¹.

É portanto, reconhecida a capacidade do doente em assumir livremente decisões sobre a sua saúde e os tratamentos propostos, integrando a pessoa no processo de decisão e na partilha de conhecimentos e aptidões. Para além de uma qualquer formalidade administrativa, a obtenção do CI deverá constituir um momento de comunicação efetiva, numa lógica de capacitação e *empowerment* do doente.¹³⁸

De facto, a própria Constituição da República Portuguesa consagra, no artigo 25.º, o direito universal à inviolabilidade da integridade moral e física enquanto a Lei de Bases da Saúde operacionaliza este conceito com o direito de informação do cidadão sobre a sua situação clínica, as alternativas de tratamento disponíveis e o seu prognóstico, permitindo a decisão de receber ou recusar a prestação dos cuidados propostos. Da mesma forma, estes princípios são definidos no regime jurídico do consentimento em saúde na Convenção de Oviedo, designadamente no seu artigo 5.º:

- *O âmbito do consentimento livre e esclarecido diz respeito a “qualquer intervenção no domínio da saúde”;*
- *O sujeito do consentimento é a pessoa a quem são prestados os cuidados e não outros como os seus familiares, salvo as devidas exceções (art.º 6.º);*
- *O âmbito do conteúdo da informação a transmitir quanto ao objetivo, natureza e consequências do ato/intervenção proposto.*^{139–141}

O caso do uso *off-label* de medicamentos não poderá constituir uma exceção ao disposto anteriormente, o que significa que o doente deve ter acesso a informação adequada sobre tratamentos disponíveis, seja em *on-*

¹¹ De acordo com a Norma DGS n.º 015/2013 em discussão pública; “O *consentimento informado, esclarecido e livre da pessoa, é uma manifestação de respeito pelo ser humano, esteja doente ou não. Reflete, em particular, o direito moral da pessoa à integridade corporal e o direito de autonomia na participação ativa da tomada de decisões conducentes à manutenção da sua saúde e a adesão à terapêutica o que pressupõe a adequada informação e uma decisão livre e esclarecida.*”.

label ou em *off-label*, incluindo os seus riscos e benefícios, devendo o doente pronunciar-se através do CI. ^{110,114,138}

Um reflexo da importância do CI surge num estudo com várias associações de doentes da Europa, em que a maior parte destes apoiam a prática da prescrição *off-label*, mas nem todos os doentes se encontram esclarecidos. Apenas 29% dos grupos de doentes acreditam que todos ou alguns dos seus doentes estão conscientes da designação uso *off-label*, cerca de 41% têm conhecimento que está a ser prescrito um medicamento em *off-label* e 37% refere que o clínico está a tomar uma decisão individual. ¹⁰³

Falta de regulação da prescrição *off-label*

A utilização *off-label* não constitui apenas uma escolha ou decisão pessoal do clínico, assumindo-se o risco do ato sem qualquer interferência governativa ou regulamentar. Esta decisão levanta questões potencialmente reduzindo a oportunidade de obter dados rigorosos, de forma a avaliar adequadamente a segurança e eficácia da utilização *off-label*. Se esta for generalizada, poderão existir menos incentivos para a realização de EC. ⁹⁵

Por si só o conflito entre a autonomia individual e o benefício social deveria ser suficiente para justificar a regulação da prática *off-label*. No entanto, é antes prosseguida uma política de *laissez-faire* pelo facto das agências regulamentares não quererem nem poderem interferir na prática de prescrição médica. Desta forma, na ausência de regras vinculativas, a revisão da literatura existente é a única forma de considerar que a prescrição *off-label* possa ser adequada, ainda que seja sempre legítima: os médicos não estão “presos” ao *label* do medicamento porque o tratamento médico é governado pelo princípio da liberdade de prescrição. Contudo, esta liberdade não é ilimitada e os médicos devem ter em consideração as suas responsabilidades e deveres profissionais. Por outro lado, o julgamento clínico poderá não ser suficiente para determinar a melhor opção terapêutica para o doente com consequências éticas e legais, resultado da possível variabilidade da

prescrição e da inexistência de *guidelines* que orientem a prescrição *off-label* de medicamentos. Deste facto, resulta, por um lado, a necessidade de vigorarem Boas Práticas de Prescrição que definam e determinem o que se entende por uma prescrição adequada e de qualidade e, por outro, a inclusão nas normas de orientação clínica casos de utilização *off-label*, sempre que a evidência seja suficientemente robusta para a justificar. Neste sentido, algumas iniciativas já foram criadas de forma a responder a esta necessidade, designadamente pelo GMC ou o *Medical Council of New Zealand*. Estes guias oferecem indicações sobre práticas adequadas para uma prescrição de qualidade, nomeadamente a avaliação da história clínica do doente, a obtenção do CI, a informação aos doentes sobre as alternativas terapêuticas de acordo com os benefícios potencialmente esperados e os riscos conhecidos. Igualmente importante será a discussão e escolha partilhada da opção terapêutica entre médico e doente e a notificação de reações adversas identificadas. No que diz respeito à prescrição de medicamentos em *off-label* e para além do preconizado anteriormente, os médicos deverão averiguar a existência de outras alternativas aprovadas e disponíveis para a necessidade terapêutica identificada, avaliar a robustez da evidência de eficácia e segurança disponível sobre a utilização que se pretende prescrever, tomar responsabilidade pela prescrição, monitorizar e acompanhar a evolução clínica do doente. ^{78,82,92,142–145}

O facto de o uso *off-label* não violar qualquer lei nacional ou europeia, e assim, não ser ilegal, pressupõe que a responsabilidade da sua prescrição resida exclusivamente no médico que entende que um dado medicamento se adequa a uma dada indicação terapêutica. Neste sentido, o INFARMED reconhece esse facto na Circular Informativa n.º 184/CD de 12 de dezembro de 2010, sendo afirmado que “*não [lhe] compete [...] pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respetivos RCM.*” Assim, essa mesma prescrição não poderá consubstanciar, pelo simples facto de ser *off-label*, um ato de negligência médica. Esta prática exige cuidados acrescidos da parte do médico prescritor e pode acarretar riscos inerentes à sua responsabilidade

civil. O tema levanta, por isso, questões sobre se os médicos poderão ser acusados de má prática médica, designadamente casos de negligência, falta de evidência científica, falta de obtenção de CI e uso experimental.^{82,114,115}

6. CONCLUSÕES

De forma geral, as discussões em torno da utilização *off-label* apresentam os contornos de um tema global com impacto internacional e comum aos países com sistemas de saúde e ambientes regulamentares evoluídos. Assim, a utilização *off-label* de medicamentos pode definir-se como a utilização intencional de um medicamento não compatível com a dose, regime posológico, forma farmacêutica, via de administração, indicações terapêuticas e/ou população alvo aprovadas para o mesmo.

Ainda que se revista de um caráter de exceção e o seu âmbito seja limitado, a sua utilização considera-se por vezes imprescindível e inevitável. Assim, esta prática poderá ser clínica e socialmente aceitável em algumas situações, mas, no entanto, não constitui um método satisfatório de tratamento (e.g. em doenças raras). A sua utilização poderá justificar-se de forma a responder a necessidades terapêuticas nem sempre correspondidas com o disposto no *label* dos medicamentos disponíveis no mercado, designadamente nas áreas da pediatria, oncologia e doenças raras. Estas necessidades resultam, por exemplo, das dificuldades éticas e metodológicas em realizar EC, respetivamente em populações como crianças e grávidas e em doenças raras e oncológicas. Desta forma, fatores de ordem clínica poderão também premeditar a utilização *off-label*, designadamente casos de medicamentos de uma mesma classe farmacológica que poderão apresentar efeitos semelhantes para a mesma patologia, a extensão para quadros clínicos menos graves de terapêuticas estudadas em situações mais graves, o alargamento da utilização para patologias clinicamente relacionadas, a utilização do medicamento em patologias com base fisiopatológicas análogas, ou o tratamento de sintomas semelhantes aos das indicações aprovadas. De outra forma, fatores de ordem económica e regulamentar poderão precipitar a utilização *off-label*, como a demora na avaliação técnico-científica pelas autoridades regulamentares, o investimento necessário para suportar os estudos clínicos necessários ou o fraco retorno financeiro prospetivado pela

IF que condicionam o pedido de aprovação de novas indicações para um medicamento aprovado.

Apesar da utilização *off-label* não refletir a avaliação regulamentar realizada ao medicamento, não implica necessariamente a falta de eficácia, segurança e qualidade, podendo até contribuir diretamente para a inovação e progresso científicos. De facto, a informação mais atualizada e a evidência mais recente na utilização de medicamentos nem sempre se encontram refletidas na sua AIM e, portanto, no seu *label*, pelo que a utilização *off-label* e a prescrição baseada na evidência poderão constituir uma escolha terapêutica acertada.

No entanto, a utilização *off-label* não deixa de apresentar algumas limitações e levantar questões problemáticas. Em muitos casos, o perfil de eficácia e segurança do medicamento poderá não ser perfeitamente conhecido, dificultando a determinação da relação benefício-risco que formalmente não foi avaliada, pelo que nem sempre a utilização *off-label* reflete uma evidência robusta que a justifique adequadamente. Por outro lado, a sua generalização poderá contribuir significativamente para uma alteração do perfil benefício-risco do medicamento, podendo colocar em causa a AIM do próprio medicamento. Neste sentido, a nova legislação de farmacovigilância realça o papel da utilização *off-label* como um dos fatores a considerar na avaliação do perfil de segurança do medicamento. Para além deste aspeto, esta generalização e banalização poderão hipotecar as expectativas dos cidadãos no acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, desincentivar a I&D da IF na pesquisa de novas indicações terapêuticas através de EC e desencorajar a prática médica baseada na evidência.

A demonstração da evidência constitui a base do atual sistema regulamentar do medicamento e, neste sentido, existem compêndios oficiais elaborados por painéis de peritos idóneos que avaliam determinadas utilizações *off-label* através da revisão bibliográfica. Esta avaliação também poderá ser realizada pelas CFT, no entanto, seria importante que estes

procedimentos ocorressem a um nível mais abrangente, num âmbito nacional ou até europeu. De facto, a avaliação de determinada utilização *off-label* através de um painel de peritos permite que a responsabilidade seja partilhada e não resida apenas no clínico responsável pela prescrição em causa. No entanto, a existência de evidência por si só poderá não ser suficiente para regular esta prática, se se considerar os casos polémicos conhecidos de abusos e fraudes nesta área. Por um lado, o *marketing* de utilizações *off-label* pela IF originou vários casos judiciais, sobretudo nos EUA, por outro lado na UE algumas instituições governamentais têm de alguma forma sugerido a sua utilização em casos concretos. Neste sentido, a utilização *off-label* apresenta um grande potencial de gerar conflitos de interesses entre agências reguladoras que avaliam o medicamento segundo padrões de qualidade, segurança e eficácia, e os agentes financiadores em que a perspetiva económica é determinante.

Adicionalmente, entende-se que esta prática resulta também do desinteresse da IF em requerer a aprovação de novas indicações terapêuticas como consequência do atual sistema de proteção dos direitos de PI que se encontra mais orientado para a inovação, tornando-se pouco eficaz numa fase de desenvolvimento do medicamento e também da ineficácia do controlo e aplicação dos direitos de PI (e.g. Avastin® vs. Lucentis®). De facto, o uso *off-label* poderá constituir um caminho alternativo à realização de EC para novas indicações terapêuticas (e.g. em medicamentos sem patente válida), mesmo que a informação obtida da utilização *off-label* possa não representar a mesma validade e robustez dos dados recolhidos na investigação clínica. Neste sentido, entende-se que existe um potencial de inovação inerente a esta prática, densificando a dúvida sobre como distinguir os casos de investigação e tratamento. Efetivamente as fronteiras são muito ténues visto que o elemento diferenciador reside no objetivo clínico: oferecer o melhor tratamento disponível ao doente ou confirmar uma hipótese. No entanto, estes universos não são completamente independentes pelo que importa regular e clarificar esta prática.

A necessidade de mediar e reduzir os conflitos de interesses entre os vários intervenientes nesta prática, designadamente IF, médicos, doentes, reguladores, financiadores, é atual e preponderante. Na utilização *off-label*, o conflito de interesses resulta sobretudo da impossibilidade ou incapacidade de realizar a passagem do *off-label* a *on-label*. É indiscutível que, se existe informação ou evidência científica que permita ou sustente o uso *off-label* de determinado medicamento, então essa informação deverá ser incluída no *label* do medicamento.

A falta de incentivos para a promoção e proteção da investigação clínica contribui diretamente para a ausência de estudos de utilizações *off-label*. De facto, os ganhos imediatos da poupança gerada pela utilização *off-label* de medicamentos que ignora a proteção da inovação farmacêutica, poderão não compensar a garantia de um sistema de premiação e proteção da inovação que garanta a I&D de novos fármacos de uma forma constante e sustentada.

Por outro lado, a demora na avaliação técnico-científica impede um rápido acesso à inovação, dificultando a resposta a necessidades terapêuticas. Neste sentido, o tempo despendido na avaliação regulamentar poderá desincentivar a IF a requerer a aprovação de novas indicações terapêuticas, pelo que importa criar um ambiente regulamentar favorável à I&D sem existir risco de captura do regulador. De outra forma, também a generalização de determinada utilização *off-label* condiciona a sua passagem a *on-label*. Se a utilização *off-label* é banalizada são postas em causa as bases do sistema regulamentar do medicamento e, no limite, torna ineficaz o *label* do medicamento.

Por sua vez, a utilização *off-label* de medicamento decorre precisamente da liberdade de prescrição médica, ou seja, apenas falamos desta prática porque existe esta liberdade que permite, por exemplo, a prescrição de medicamentos para indicações não aprovadas. No entanto, as decisões individuais de tratamento deverão ser tomadas considerando o melhor interesse clínico do dente, determinando o melhor tratamento possível

e de acordo com o seu CI, reconhecendo-se a sua autonomia e o respeito pela dignidade humana. De facto, os doentes revelam que nem sempre lhes é informado que o medicamento é utilizado em *off-label* nem quais os potenciais riscos associados à sua utilização.

Finalmente, a falta de regulação da prescrição *off-label* ou regulação *laissez-faire* que não atua sobre esta prática, impede a harmonização de procedimentos e a garantia da qualidade na prescrição *off-label*. Efetivamente, as autoridades regulam o *label* mas não podem (e possivelmente não devem) atuar sobre a prescrição. Mas, o que se entende por prescrever bem e como se poderá definir as boas práticas de prescrição e assim incluir orientações para a prescrição *off-label*? Será portanto necessária mais regulação, mas também mais cooperação e flexibilidade na construção de novas sinergias entre os vários agentes na área do medicamento. Existem pontualmente algumas iniciativas nacionais e na EU de forma a regular a prática *off-label* que apenas demonstram que este assunto ainda não foi resolvido adequadamente e de forma supranacional. Neste âmbito, o HMA, através da sua rede informal de troca de opiniões sobre assuntos do interesse comunitário, poderia ser o ponto de partida para iniciar este processo de discussão entre autoridades regulamentares e, potencialmente, gerar consenso entre os diversos Estados-Membros. Por outro lado, as autoridades e instituições governamentais devem abster-se de tomar medidas administrativas promovendo ou sugerindo determinadas utilizações *off-label* com a justificação da vantagem económica, devendo existir uma separação clara entre avaliação e comparticipação/financiamento dos medicamentos.

O tema da utilização *off-label* deverá ser capaz de gerar consensos entre IF, autoridades regulamentares, associações de doentes e profissionais de saúde, determinando-se quais as condições ideais e adequadas para ocorrer *off-label*. Desta forma, a utilização *off-label* deverá constituir a melhor opção terapêutica para o doente, existindo uma base científica sólida e robustez que a justifique. Por outro lado, deverá ser obtido o CI do doente após a transmissão da informação existente sobre os potenciais benefícios e

riscos desta utilização. Adicionalmente, e considerando que esta utilização poderá contribuir para melhorar o conhecimento sobre o perfil de segurança e eficácia do medicamento, deverão ser registados e monitorizados os resultados clínicos do tratamento, incluindo possíveis casos de reações adversas. Pretende-se desta forma que a monitorização da utilização *off-label* permita posteriormente a reavaliação periódica da sua evidência científica, podendo até figurar nas normas de orientação clínicas.

De facto, existe a necessidade de incorporar e definir com clareza o uso *off-label* na respetiva legislação do medicamento, definindo regras e critérios para sua utilização e prescrição. A elaboração de guias ou boas práticas de prescrição poderiam também contribuir neste âmbito, se elaboradas e aceites pelos profissionais de saúde envolvidos. Da mesma forma, a criação de uma entidade que reunisse um conjunto de peritos de diversas áreas técnicas, representando adequadamente os vários agentes envolvidos neste processo, poderia por um lado, avaliar a evidência sobre determinada utilização *off-label* e, por outro lado, legitimar uma decisão terapêutica cuja responsabilidade recai, em grande parte e na maior parte dos casos, no médico prescritor. Por fim, quando devidamente avaliada e justificada, a informação atualizada sobre determinada utilização *off-label* deveria ser incluída no *label* dos respetivos medicamentos através dos procedimentos regulamentares que se considerem necessários, cumprindo-se assim o desígnio da regulação do medicamento.

A utilização *off-label* não pode ser encarada como uma escolha pessoal e pontual num determinado caso clínico. Esta é uma decisão que não só apresenta repercussões individuais, mas também levanta questões adicionais, podendo potencialmente negar ou atrasar um benefício coletivo: a oportunidade de promover o progresso científico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabral N da C, Amador OM, Martins GW d'Oliveira. A Reforma do Sector da Saúde: Uma Realidade Iminente? Cadernos E. Lisboa: Edições Almedina, SA; 2010.
2. Busse R. Regulation in health care: a basic introduction. European Observatory on Health Care Systems, editor. Madrid; 2001.
3. Ferreira AS. Do que falamos quando falamos de regulação em saúde ? *Análise Soc.* 2004;(171):313–37.
4. Saltman RB, Busse R, Mossialos E. Regulating Entrepreneurial Behaviour in Europe Health Care Systems. Buckingham: Open University Press; 2002.
5. Baldwin R, Cave M. Understanding Regulation: Theory, Strategy and Practice? Oxford University Press, editor. Oxford; 1999.
6. Selznick P. Focusing organisational research on regulation. *Regulatory Policy and the Social Sciences.* Berkeley; 1985.
7. Hafez N. International Comparative Review of Health Care Regulatory Systems. Maryland: Partnerships for Health Reform; 1997 p. 1–57.
8. World Health Organization. The World Health Report 2000. Health Systems: Improving Performance. WHO, editor. Genebra; 2000.
9. Lucena D, Gouveia M. O que é diferente no sector da saúde? *Rev Port Saúde Pública.* 1996;14(3):21–3.
10. Barros PP. Economia da Saúde. Conceitos e Comportamentos. 2a Edição . Almedina, editor. Coimbra; 2009.
11. Folland S, Goodman A, Stano M. The Economics of Health and Health Care. 6th ed. Upper Saddle River: Pearson Education, Prentice Hall; 2010.
12. Pereira J. Economia da Saúde - Glossário de termos e conceitos. Lisboa: Associação Portuguesa de Economia da Saúde; 1992.
13. Matias Á. O mercado de cuidados de saúde. Associação Portuguesa de Economia da Saúde .1995 p. 1–24. Report No.: 5/95.
14. Ramos V. Regulação na Saúde ... de que estamos a falar? OPSS. 2003 p. 2–4.
15. Food and Drug Administration. The History of Drug Regulation in the United States. 2006 p. 1–10.
16. Significant Dates in U.S. Food and Drug Law History. Food and Drug Administration. 2012.
17. Worthen DB. Pharmaceutical Legislation: An Historical Perspective. *Int J Pharm Compd* [Internet]. 2006;10(1):20–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974123>
18. Zoon KC. 100 Years fo Biologics Regulation - Science and the Regulation of Biological Products. [Internet]. Food and Drug Administration. 2014 [cited 2014 Feb 8]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/100YearsofBiologicsRegulation/ucm070022.htm>
19. Meadows M. Promoting safe and effective drugs for 100 years [Internet]. Food and Drug Administration. 2009 [cited 2014 Feb 8]. Available from:

<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/CentennialofFDA/CentennialEditionofFDAConsumer/ucm093787.htm>

20. Swann JP. FDA History - Part I [Internet]. Food and Drug Administration. 2009 [cited 2014 Feb 8]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm054819.htm>
21. Ballentine C. Taste of Raspberries, Taste of Death. The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident. [Internet]. Food and Drug Administration. 2010 [cited 2014 Feb 8]. Available from: <http://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/productregulation/sulfanilamidedisaster/default.htm>
22. Swann JP. FDA History - Part II [Internet]. Food and Drug Administration. 2012 [cited 2014 Feb 8]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm054826.htm>
23. Swann JP. FDA History - Part III [Internet]. Food and Drug Administration. 2009 [cited 2014 Feb 8]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm055118.htm>
24. Duarte AG. INFARMED 15 Anos: olhar o passado, projectar o futuro. INFARMED, editor. Lisboa; 2008.
25. Ivo RS, Gouveia AM. Aspectos legislativos e regulamentares do medicamento. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. Porto Editora; 2006. p. 1024.
26. Decreto n.º 41448, de 18 de dezembro. Diário do Governo. I Série. 1957;1(287):1327–30.
27. Pita JR. A farmácia e o medicamento em Portugal nos últimos 25 anos. Debater a Eur. 2010;2/3:38–55.
28. Weinshilbouna RM. The Therapeutic Revolution. Clin Pharmacol Ther. 1987;42(5):481–4.
29. Grünenthal GmbH. The tragedy - the story in West Germany [Internet]. Grünenthal GmbH Germany; 2014 [cited 2013 Nov 16]. Available from: http://www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die_Fakten/Die_Tragoedie/152700063.jsp;jsessionid=8FEF89847F20F68B5E2209A893CF94BA.drp1
30. Warren R. The Many Faces of Thalidomide (from 1957 to 1966) [Internet]. Thalidomide Victims Association of Canada. 1999 [cited 2014 Feb 24]. Available from: <http://www.thalidomide.ca/many-faces-of-thalidomide/>
31. Grünenthal GmbH. Thalidomide chronology [Internet]. 2014 [cited 2014 Feb 8]. Available from: http://www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die_Fakten/Chronologie/152700079.jsp;jsessionid=415D9317295BA56114E97B53EBDE7E40.drp1
32. Rice E. Dr. Frances Kelsey: Turning the Thalidomide Tragedy into Food and Drug Administration Reform.
33. Food and Drug Administration. About FDA - Frances Oldham Kelsey: Medical reviewer famous for averting a public health tragedy [Internet]. 2013 [cited 2014 Feb 8]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ucm345094.htm>
34. Congress 87th. Kefauver-Harris Amendment. 1962 p. 780–96.
35. EDQM. History of the EDQM from 1964 to 1997 [Internet]. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. [cited 2014 Feb 8]. Available from: <http://www.edqm.eu/en/History-1964-1997-1562.html>

36. Conselho da Comunidade Económica Europeia. Diretiva n.º 65/65/CEE, de 26 de janeiro. Jornal Oficial. 1965;1(22):369–73.
37. European Commission. Pharmaceuticals in the European Union [Internet]. p. 1–31. Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/newsroom/inf/_getdocument.cfm?doc_id=1684
38. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 75/318/CEE, de 20 de maio. Jornal Oficial. 1975;L(147):1–12.
39. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 75/319/CEE, de 20 de maio. Jornal Oficial. 1975;L(147):13–22.
40. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 83/570/CEE, de 26 de outubro. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1983;L(332):205–14.
41. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 87/18/CEE, de 18 de dezembro. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1986;L(15):29–30.
42. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 87/19/CEE, de 22 de dezembro. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1986;L(15):31–3.
43. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 87/21/CEE, de 22 de dezembro. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1986;L(15):36–7.
44. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 87/22/CEE, de 22 de dezembro. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1986;L(15):38–41.
45. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 89/342/CEE, de 3 de maio. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1989;L(142):14–5.
46. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 89/343/CEE, de 3 de maio. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1989;L(142):16–8.
47. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 89/381/CEE, 14 de junho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1989;L(181):44–6.
48. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 89/105/CEE, de 21 de dezembro. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1988;L(40):8–11.
49. Congress 97th. Orphan Drug Act. 1983 p. 2049–66.
50. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Regulamento (CE) n.º 141/2000, de 16 de dezembro. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1999;L(18):1–5.
51. História do Infarmed. Saiba Mais Sobre. Lisboa; 2013 p. 2. Report No.: 53.
52. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de fevereiro. Diário da República. 1991;1(33):618–34.
53. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 92/25/CEE, de 31 de março. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1992;L(113):1–4.
54. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 92/26/CEE, de 31 de março. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1992;L(113):5–7.
55. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 92/27/CEE, de 31 de março. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1992;L(113):8–12.
56. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 92/28/CEE, de 31 de março. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1992;L(113):13–8.
57. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 91/356/CEE, de 13 de junho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1991;L(193):30–3.

58. Conselho das Comunidade Europeias. Regulamento (CEE) n.º 2309/93, de 22 de julho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1993;L(214):1–21.
59. Conselho das Comunidades Europeias. Diretiva n.º 93/39/CEE, de 14 de junho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1993;L(214):22–30.
60. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 353/93, de 7 de outubro. Diário da República. 1993;1(235):5623–31.
61. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Diretiva n.º 2001/83/CE, 6 de novembro. Jornal Oficial da União Europeia. 2001;(6).
62. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Diretiva n.º 2001/20/CE, 4 de abril. Jornal Oficial da União Europeia. 2001;(6):34–44.
63. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Diretiva n.º 2004/24/CE, de 31 de março. Jornal Oficial da União Europeia. 2004;(6):85–90.
64. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Diretiva n.º 2004/27/CE, de 31 de março. Jornal Oficial da União Europeia. 2004;2004:34–57.
65. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Diretiva n.º 2004/28/CE, de 31 de março. Jornal Oficial da União Europeia. 2004;2003:58–84.
66. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Regulamento (CE) n.º 726/2004, de 31 de março. Jornal Oficial da União Europeia. 2004;L(136):1–33.
67. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República. 2006;1(167):1–246.
68. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. Diário da República. 2013;1(32):799–912.
69. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Diretiva n.º 2010/84/UE, de 15 de dezembro. Jornal Oficial da União Europeia. 2010;L(348):74–99.
70. Despacho Normativo n.º 107/92, de 11 de maio. Ministério da Saúde. 1992;1.
71. INFARMED. Ciclo de vida de um medicamento. Saiba Mais Sobre. Lisboa; 2008 p. 2. Report No.: 2.
72. INFARMED. Autorização de Introdução no Mercado. Saiba Mais Sobre. Lisboa; 2009 p. 2. Report No.: 10.
73. INFARMED. Ensaios Clínicos. Saiba Mais Sobre; 2009 p. 1–2. Report No.: 9.
74. Assembleia da República. Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto. Diário da República. 2004;1(195):5368–78.
75. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. Diário da República. 2013;1(32):799–912.
76. Boos J. Off label use - label off use? Ann Oncol [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2013 May 16];14(1):1–5. Available from: <http://annonc.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mdg035>
77. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. Mayo Clin Proc [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Oct [cited 2013 Mar 21];87(10):982–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877654>
78. Gazarian M, Kelly M, Mcphee JR, Gaudins L V, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. Med J Aust. 2006;185(10):544–8.

79. Duarte D, Fonseca H. Melhores medicamentos em Pediatria. *Acta Pediátrica Port.* 2008;1(39):17–22.
80. Jansen R-M. The off-label use of medication in South Africa--what about some information for medical practitioners? *South African Med J* [Internet]. 2009 Jun;99(6):438–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19736843>
81. Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2008 Nov [cited 2013 Apr 16];9(11):1102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012859>
82. Donnell PO, Voice E, Smith N, Upton J. Off-label Use and Promotion: Risks and Potential Liability. 2012;(May 2010):1–23.
83. INFARMED, I.P.. Glossário. p. 1–3.
84. Kairuz TE, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, safety and efficacy in the “off-label” use of medicines. *Curr Drug Saf* [Internet]. 2007 Jan;2(1):89–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18690954>
85. Henry V. Off-label prescribing: legal implications. *J Leg Med.* 1999;(20):365–83.
86. L'Ecluse P, Longeval C, T'Syen K. Off-label use of medicinal products and and product liability. 2013 p. 1–9.
87. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Diretiva n.º 2001/82/CE, de 6 de novembro. *J Oficial das Comunidades Europeia.* 2001;
88. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). 2012 p. 1–21. Report No.: EMA/876333/2011 Rev.1.
89. Bogaert P, Schwabl A. Cost considerations should not drive off-label drug use in the EU. *www.scriperegulatoryaffairs.com.* 2012;(June):7–9.
90. Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res* [Internet]. 2008 [cited 2013 Apr 16];58(5-6):316–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852048>
91. Hekster YA. Off-Label Use from the Regulatory Perspective : A necessary evil or a blessing in disguise? *DIA.* 2013;25th Annua(March):1–24.
92. Killick J, Berghe P. Does promoting off-label use of medicines on budgetary grounds risk jeopardising the integrity of the marketing authorisation requirement system ? *Pharm Law Insight.* 2009;6(1).
93. François Houyez. Q & A on off-label use of medicines. 2010 p. 1–8.
94. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166:1021–6.
95. Ratner M, Gura T. Off-label or off-limits? *Nat Biotechnol* [Internet]. 2008 Aug;26(8):867–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688236>
96. Communication from the Commission on Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medicinal products. *Off J Eur Union.* 2003;L(178):2–8.
97. Off-label Drug Use. American Cancer Society. 2013. p. 1–4.
98. Carneiro AV, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(9):681–6.

99. Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Apr 3;358(14):1427–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385495>
100. Thomson J. When Is a Medicine Not a Medicine? EAASM. Essex; 2011 p. 1–7.
101. Turner S, Nunn AJ, Choonara L. Unlicensed Drug Use in Children in the UK. *Paediatr Perinat Drug Ther.* 1997;
102. Levêque D, Michallat AC, Ranc M. Évaluation des indications hors AMM chez des patients adultes traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer.* 2005;92(5):498–500.
103. McMahon S. Patient Safety , Patients' Rights and Off-Label Prescribing. Dublin; 2012 p. 1–12.
104. Belgian Presidency of the Council of the European Union. A call to make valuable innovative medicines accessible in the European Union. 2010 p. 1–55.
105. EMA. Road map to 2015. London; 2010 p. 1–27.
106. EFPIA. Promotion of off-label use of medicines by European healthcare bodies in indications where authorised medicines are available. 2011 p. 1–4.
107. Donnell PO. EMA chief warns against efforts to cut cost of drugs [Internet]. *European Voice.* 2010 [cited 2014 Mar 8]. p. 1–2. Available from: <http://www.europeanvoice.com/article/imported/ema-chief-warns-against-efforts-to-cut-cost-of-drugs/68356.aspx>
108. Upton J. HTA Concerns From European Drug Agency [Internet]. *PharmExec.* 2010 [cited 2014 Mar 8]. p. 1–2. Available from: <http://blog.pharmexec.com/2010/06/18/european-drug-agencys-hta-concerns/>
109. Shkopiak T, Wessing T. The balancing act of unlicensed and off-label use. *Bus Dev Licens J.* 2012;(18):24–7.
110. Molyneux CG, Bogaert P. The need for informed consent in off-label use in the EU. *www.regulatoryaffairspharma.com.* 2010;13–6.
111. Ventola CL. Off-label drug information: regulation, distribution, evaluation, and related controversies. *P T* [Internet]. 2009 Aug;34(8):428–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2799128&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
112. Fairman K a, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2010 Oct;16(8):629–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20866167>
113. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A, Kesselheim AS. France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 4 [cited 2013 Apr 13];367(14):1279–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23034017>
114. Cuatrecasas, Gonçalves Pereira & Associados RL. Utilização Off-Label de Medicamentos. *Newsletter Farmacêutico.* 2010 p. 1–14.
115. Torgal J. Circular Informativa n.o 184/CD. INFARMED, I.P.. Lisboa; 2010 p. 1.
116. Editorial. When off label is off target. *Nat Med.* 2011;17(6):633.
117. Soares M. “Off-label” indications for oncology drug use and drug compendia: history and current status. *J Oncol Pract* [Internet]. 2005 Sep;1(3):102–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2794406&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

118. Cox J V. Off-label. J Oncol Pract [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 May 16];7(2):69. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3051863&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
119. Truven Health Analytics. Process for Requesting Inclusion of Off-Label Information in Micromedex Databases. 2013 p. 1–2.
120. Thomson Reuters. Micromedex policy on off-label indications. 2009 p. 1–2.
121. AHFS. AHFS Final Determination of Medical Acceptance: Off-label Use of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Cytotoxic Chemotherapy. 2012 p. 1–6.
122. AHFS. Off-label uses: overview [Internet]. American Society of Health Pharmacists. 2014 [cited 2014 Jun 17]. p. 1–3. Available from: <http://www.ahfsdruginformation.com/off-label-overview.aspx>
123. AHFS. Review Process [Internet]. American Society of Health Pharmacists. 2014 [cited 2014 Jun 17]. p. 1–3. Available from: <http://www.ahfsdruginformation.com/off-label-review.aspx>
124. AHFS. Levels of evidence rating system [Internet]. American Society of Health Pharmacists. 2014 [cited 2014 Jun 17]. p. 1–2. Available from: <http://www.ahfsdruginformation.com/off-label-rating-system.aspx>
125. EMEA. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. London; 2004. Report No.: EMEA/126327/2004.
126. Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Mar [cited 2014 Mar 1];377(9769):890–2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611603346>
127. Thomson J. When is a medicine not a medicine? EAASM. 2011 p. 1-7.
128. Alarcão J, Fareleira F, Borges M, Carneiro V. Prescrição Off-Label: Análise Científica tendo como Exemplo a Utilização de Bevacizumab em Oftalmologia. Acta Med Port. 2013;26(4):409–19.
129. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V - Risk management systems. 2014 p. 1–60.
130. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. 2012 p. 1–90.
131. Enterprise Directorate General. Innovation Policy in a Knowledge-Based Economy. A merit study commissioned by the European Commission. 2000 p. 1–99.
132. Marques JPR. Medicamentos Versus Patentes. Editora C, editor. 2008.
133. Neves A. Patentes e Inovação? O sistema de patentes promove a inovação? Universidade de Lisboa; 2008. p. 1–112.
134. Harrison C. Extra exclusivity for new medical uses. Nat Rev [Internet]. Nature Publishing Group; 2012;11(September):666–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3841>
135. EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures. Brussels; 2013 p. 1–28.
136. Change of purpose. Nature [Internet]. 2010 May 20;465(7296):267. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485389>
137. Morgan G. Coordinated action needed for Europe's research programmes. Nature. 2010;465(June):2109.

138. George FHM. Consentimento informado, esclarecido e livre para atos terapêuticos ou diagnósticos e para a participação em estudos de investigação. Lisboa; 2013 p. 1–15. Report No.: 15.
139. Assembleia da República. Constituição da República Portuguesa. 2005 p. 1–91. Report No.: VII Revisão Constitucional.
140. Assembleia da República. Lei de Bases da Saúde. Lei n.º 47/90, de 24 de agosto. Diário da República. 1(195):3452–9.
141. Assembleia da República. Decreto do Presidente da República n.º 1/2001, de 3 de janeiro. Diário da República. 2001;1(2):14–36.
142. Mossialos E, Mrazek M, Walley T. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. Cornwall: Open University Press; 2004.
143. Good medical practice. Manchester; 2013 p. 1–36.
144. Good practice in prescribing and managing medicines and devices. 2013 p. 1–11. Report No.: April.
145. Good prescribing practice. Medical Council of New Zealand. Wellington; 2010 p. 1–4.